

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 295

Travail du Laboratoire de Pathologie Interne
et d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutique

**Recherches biochimiques
sur quelques modifications expérimentales
du glycogène et du fer dans le foie et le muscle.**

Applications Hydrologiques et Climatiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 12 Juillet 1939

PAR

Paul DONJON

né le 29 Juin 1914, à Roanne (Loire).



Imp. G. Neveu et C^{ie}, Lyon
21, Rue Vieille-Monnaie

—
1939

Travail du Laboratoire de Pathologie Interne
et d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutique

**Recherches biochimiques
sur quelques modifications expérimentales
du glycogène et du fer dans le foie et le muscle.**

Applications Hydrologiques et Climatiques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 295

Travail du Laboratoire de Pathologie Interne
et d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutique

**Recherches biochimiques
sur quelques modifications expérimentales
du glycogène et du fer dans le foie et le muscle.**

Applications Hydrologiques et Climatiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 12 Juillet 1939

PAR

Paul DONJON

né le 29 Juin 1914, à Roanne (Loire).



Imp. G. Neveu et C^{ie}, Lyon
21, Rue Vieille-Monnaie

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

Professeurs honoraires

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.

Professeurs

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	COURMONT.
Chimie biologique et médicale	CHALIER (J.).
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MARTIN (J.-F.).
Médecine légale	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

Professeurs titulaires sans chaire

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

Agrévés

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE.	GUILLEMINET.	DE ROUGEMONT.	MORIN.
DECHAUME.	MORENAS.	RAVAULT (P.).	BERTRAND.
BERNHEIM.	REVOL.	PIGEAUD.	CLAVEL.
POLLOSSON.	ENSELME.	CROIZAT.	LEVRAT.
CHAMBXN.	SDDALLIAN.	DELORE.	
EPARVIER.	CREYSSSEL.	JOSSERAND.	



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CORDIER, *Président*;
PIÉRY, HERMANN, ENSELME, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Je dédie ce travail :

A MA MÈRE, A MON PÈRE.

qui trouveront ici un faible témoignage de la profonde reconnaissance et de l'affection que j'ai pour eux.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS.

A TOUS LES MIENS.

A MES MAÎTRES.

A MES AMIS.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder l'exposé de notre travail, nous voudrions nous acquitter d'un bien agréable devoir : celui de remercier Messieurs les Professeurs de cette Faculté de l'enseignement précieux qu'ils nous ont donné et plus particulièrement nos maîtres sous la direction desquels ce travail a été effectué.

Monsieur le Professeur PIÉRY, professeur d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutique, nous fait aujourd'hui l'honneur d'accepter d'être notre juge. Il nous a accueilli avec une bienveillance extrême. Nous le remercions très respectueusement.

Nous prions Monsieur le Professeur CORDIER, professeur de Pathologie Interne, de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour le bienveillant accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire, et pour tout l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner dans notre travail. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait de présider notre thèse et nous l'assurons de notre très respectueux attachement.

Notre reconnaissance ira à Monsieur le Professeur HERMANN, professeur de Physiologie, qui a bien

voulu accepter aussi d'être notre juge. Nous lui exprimons nos sentiments d'admiration et de profond dévouement.

Enfin, nous ne saurions trop remercier Monsieur le Professeur Agrégé ENSELME, à qui nous devons notre formation si précieuse en Chimie Biologique et en Hydrologie. Il fut le premier à nous accueillir au laboratoire et il n'a cessé, depuis, de nous accorder sa bienveillante sympathie. C'est à lui que nous devons le sujet de cette étude et ce travail est le sien bien plus que le nôtre. Pendant un an, en nous guidant, il n'a épargné ni son temps ni ses conseils pour mener à bien le sujet de notre thèse et il a su se montrer le Maître le meilleur, aux larges vues scientifiques. Nous sommes heureux d'avoir été son modeste collaborateur et de pouvoir, en le remerciant, lui dire notre profond attachement. Nous garderons toujours un agréable souvenir de l'atmosphère amicale qu'il sait faire régner autour de lui.

Notre tâche ne serait pas terminée si nous n'adressions à nos Camarades du laboratoire, dont l'aide nous a été si utile, nos meilleurs remerciements et l'assurance de notre bonne amitié.

INTRODUCTION

Ce travail se propose de poursuivre l'étude des variations du glycogène musculaire et hépatique, du fer musculaire et hépatique sous différentes influences.

Dans une étude d'ensemble, nous nous efforcerons d'exposer la biochimie du glycogène en nous attachant spécialement à montrer son importance et son rôle au niveau du foie et au niveau du muscle.

L'étude du fer qui a priori devait tenir la même place, sera cependant placée au deuxième plan. Un tel sujet a fait l'objet de la thèse de notre camarade HÉRY, thèse poursuivie dans le même laboratoire que celui où nous avons travaillé. C'est pourquoi nous nous contenterons, au sujet du fer, de donner un court résumé, et la moyenne de chiffres obtenue chez les animaux normaux qui nous servent de témoins.

Nous étudierons les variations de ces deux corps dans le foie et le muscle sous les influences suivantes: injection d'une solution d'acide ascorbique, injection d'un extrait thyroïdien; action des eaux minérales de Vals et de Moutiers-Salins; action d'un séjour de six mois à la Jungfrauoch.

CHAPITRE PREMIER

LE GLYCOGÈNE DU MUSCLE ET DU FOIE

Ce chapitre réservé à l'étude du glycogène ne sera pas rédigé suivant un plan classique qui consisterait à donner à chacun des sous-chapitres de cette vaste étude une égale valeur.

Trop de notions sont classiques sur ce sujet pour qu'il soit nécessaire d'en faire autre chose qu'un bref rappel. Les études personnelles et les expériences rapportées dans cette thèse sont en quelque sorte centrées autour du glycogène hépatique et musculaire. C'est aussi autour de ces deux chefs que nous allons grouper le rappel des données classiques et faits récents qui constitueront les éléments d'une revue générale consacrée au glycogène.

Les nécessités de l'analyse qui obligent à envisager d'une part le glycogène musculaire, d'autre part le glycogène hépatique, feront excuser ce plan peut-être un peu trop anatomique. On remarquera d'ailleurs qu'il s'agit là de deux organes à fonction très différente et que du point physiologique il n'est pas

absurde de considérer séparément comme deux centres indépendants les activités d'une même molécule, le foie et le muscle.

A. — Généralités sur le glycogène.

Chacun sait que c'est Claude Bernard qui, en fait, a le premier mis en évidence le glycogène hépatique; plutôt que de répéter ici les étapes bien connues de cette découverte, nous voulons en quelque sorte mettre en exergue la belle description présentée par Claude Bernard à l'Académie des Sciences le 24 septembre 1855, dans laquelle il rapporte l'expérience dite « du foie lavé » et de la coction. Cette expérience constitue le moment capital dans les découvertes du savant physiologiste :

« Voici une expérience à laquelle j'ai été conduit et qui mettra ce fait en lumière. Je la décrirai avec quelques détails afin qu'on puisse facilement en reproduire les résultats qui me semblent très importants et dignes d'intérêt à la fois pour les physiologistes et les chimistes.

« J'ai choisi un chien adulte, vigoureux, bien portant, qui depuis plusieurs jours était nourri exclusivement avec de la viande et je le sacrifiai par la section du bulbe rachidien sept heures après un repas copieux de tripes. Aussitôt l'abdomen fut ouvert; le foie fut enlevé en évitant de blesser son tissu, et cet organe encore tout chaud et avant que le sang eût le temps de se coaguler dans ses vaisseaux, fut soumis

à un lavage à l'eau froide par la veine porte; pour cela je pris un tube de gutta-percha long de un mètre environ et portant à ses deux extrémités des ajouts en cuivre. Le tube étant préalablement rempli d'eau, une de ses extrémités fut solidement fixée sur le tronc de la veine porte à son entrée dans le foie et l'autre fut ajoutée au robinet de la fontaine du laboratoire de médecine du Collège de France. En ouvrant le robinet l'eau traversa le foie avec une grande rapidité, car la force du courant d'eau était capable, ainsi que cela fut mesuré, de soulever une colonne de mercure de 127 centimètres de hauteur. Sous l'influence de ce lavage énergique le foie se gonflait, la couleur de son tissu pâlisait et le sang était chassé avec l'eau qui s'échappait en jet fort et continu par les veines hépatiques. Déjà au bout d'un quart d'heure le tissu du foie était à peu près exsangue et l'eau qui sortait par les veines hépatiques était entièrement incolore. Je laissai ce foie soumis à ce lavage continu pendant quarante minutes sans interruption. J'avais constaté au début de l'expérience que l'eau colorée en rouge qui jaillissait par les veines hépatiques était sucrée et précipitait abondamment par la chaleur, et je constatai à la fin de l'expérience que l'eau parfaitement incolore qui sortait par les veines hépatiques ne renfermait plus aucune trace de matière albumineuse ni de sucre.

« Alors le foie fut enlevé et soustrait à l'action du courant d'eau, et je m'assurai, en en faisant bouillir une partie avec un peu d'eau, que son tissu était bien lavé puisqu'il ne renfermait plus de matière sucrée.

Son décoctum ne donnait aucun signe de réduction du liquide cupro-potassique ni aucune trace de fermentation avec la levure de bière. Il s'échappait de la coupe du tissu hépatique, et des vaisseaux béants une petite quantité d'un liquide trouble qui ne renfermait non plus aucune trace de matière sucrée. J'abandonnai alors dans un vase ce foie à la température ambiante, et en revenant vingt-quatre heures après je constatai que cet organe bien lavé de son sang que j'avais laissé la veille complètement privé de sucre s'en trouvait pourvu abondamment. Il me suffit pour m'en convaincre d'examiner un peu du liquide qui s'était écoulé autour du foie et qui était fortement sucré. Ensuite en injectant avec une petite seringue de l'eau froide par la veine porte et recueillant cette eau quand elle sortait par les veines hépatiques, je constatai que ce liquide donnait lieu, avec la levure de bière, à une fermentation très abondante et très active.

« Cette expérience si simple, dans laquelle on voit renaître sous ses yeux la matière sucrée en abondance dans un foie qui en a été complètement débarrassé, ainsi que de son sang au moyen du lavage, est une des plus instructives pour la solution de la question de la fonction glycogénique du foie qui nous occupe. Cette expérience prouve clairement, comme nous l'avons avancé, que dans un foie frais à l'état physiologiste, c'est-à-dire en fonction, il y a deux substances, savoir : 1° le sucre très soluble dans l'eau et qui est emporté par le sang par le lavage ; 2° une autre matière assez peu soluble dans l'eau pour qu'elle soit

restée fixée au tissu hépatique après que celui-ci avait été dépouillé de son sucre et de son sang par un lavage de quarante minutes. C'est cette dernière substance qui dans le foie abandonné à lui-même se change peu à peu en sucre, par une sorte de fermentation, ainsi que nous allons le montrer.

« En effet, cette nouvelle formation de sucre dans le foie lavé est complètement empêchée par la cuisson. Si l'on fait cuire, par exemple, la moitié d'un foie aussitôt après le lavage, on s'assure qu'au moment même son décoctum, généralement opalin, ne contient pas de sucre et qu'il n'en renferme pas non plus le lendemain, preuve qu'il ne s'en est pas développé. On constate au contraire dans l'autre moitié du foie, qui n'a pas subi la cuisson, que la matière sucrée s'est produite déjà après quelques heures, et que sa quantité va graduellement en augmentant, au point d'atteindre quelquefois après vingt-quatre heures les proportions de sucre égales à celles que le foie contenait primitivement.

« Cette formation glycosique est généralement terminée après vingt-quatre heures, et si après ce temps on soumet le foie de nouveau au lavage par le courant d'eau, de manière à lui enlever tout son sucre de nouvelle formation, on voit que généralement il ne s'en produit plus parce que la matière qui le formait est sans doute épuisée. Il ne se dissout plus alors qu'une sorte de matière albumineuse qui accompagne toujours la production de sucre, bien qu'elle en paraisse complètement indépendante, ainsi que je le dirai plus tard. Enfin cette formation glycosique m'a

paru généralement plus rapide quand on multipliait le contact de l'air en coupant le foie en morceaux, en même temps qu'on l'humectait avec de l'eau. Nous avons dit plus haut que la matière hépatique qui est susceptible de se changer en sucre doit être peu soluble dans l'eau. Cette même matière se montre également insoluble dans l'alcool, ainsi que le prouve l'expérience suivante :

« J'ai pris le foie d'un animal en digestion, j'ai broyé son tissu tout chaud immédiatement ou mieux après l'avoir un peu lavé en injectant, avec une seringue, de l'alcool ordinaire par la veine porte, pour débarrasser le tissu hépatique d'une partie de son sang. Ensuite je séparerai les vaisseaux et nerfs du foie en exprimant son tissu sur un tamis de crin assez fin, de manière à ne recueillir que la pulpe de l'organe qui passait par le tamis. Cette sorte de boue hépatique fut ensuite agitée, macérée et lavée avec de l'alcool froid à plusieurs reprises, afin de l'épuiser complètement du sucre qu'elle pouvait contenir et de ne garder que les substances insolubles dans l'alcool. Cette pulpe hépatique fut ensuite recueillie sur un filtre et placée sur du papier joseph dans une étuve dont la température ne dépassait pas 40° et dans laquelle un courant d'air accélérât la dessiccation. J'avais soin de diviser la matière afin que la dessiccation se fit d'une manière égale. J'obtins ainsi une substance pulvérulente formée de la partie glandulaire même du foie qui était bien desséchée et débarrassée de sucre, mais qui retenait avec elle la matière hépatique en question, susceptible de donner nais-

sance à du sucre dès qu'on la remettait dans l'eau. En effet, lorsque j'humectais cette poudre hépatique avec de l'eau ordinaire, en laissant ensuite le tout à la température ambiante, je constatai déjà au bout de quelques heures que l'eau contenait des proportions très notables de sucre. On ne pouvait pas objecter que le sucre qui se manifeste alors était resté retenu dans le tissu hépatique parce que l'alcool est un moins bon dissolvant que l'eau, car si j'ajoutais de la poudre hépatique dans de l'eau maintenue en ébullition pendant quelques secondes, je ne remarquais plus aucune apparition de matière sucrée, ce qui se rapporte d'ailleurs parfaitement à ce que nous avons déjà dit de cette matière dont la réaction glycosique dans le foie lavé à l'eau est également empêchée par la cuisson.

« L'éther ne paraît pas non plus altérer la matière singulière qui nous occupe, car j'ai laissé macérer pendant plusieurs jours la pulpe hépatique déjà préalablement traitée par l'alcool et desséchée, et j'ai remarqué que cette pulpe possédait encore la propriété de former du sucre. »

La question du glycogène fut grandement améliorée le jour où Pflüger, montrant l'inaltérabilité de cette molécule sous l'influence de la potasse à haute concentration, posa les bases d'un dosage concret, qui depuis n'a subi que des modifications de détail.

La formule développée du glycogène fut plus récemment précisée par les études de Cramer d'une part, de Haworth d'autre part. Les distributions anatomiques, le rôle du glycogène, son importance biologique

ont été précisés en de nombreux travaux dont nous exposerons le détail dans les études que nous allons faire sur le muscle et le foie. C'est pourquoi nous n'irons pas plus loin dans cet exposé historique qui ne vise qu'à fixer les grandes étapes de l'histoire des recherches entreprises sur le glycogène.

Propriétés physiques et chimiques. Constitution.

Le glycogène se dissout dans l'eau en donnant un milieu légèrement opalescent. L'iode le colore en rouge.

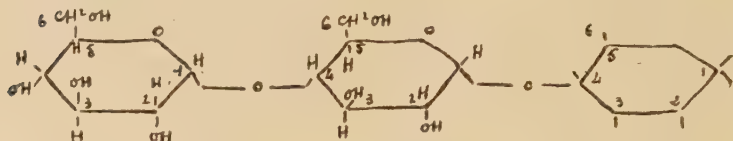
Sa formule brute $(C^6H^{10}O^5)^n$ est établie par les dosages qualitatifs suivants :

foie de lapin	C = 44,49	H = 6,49
foie de lapin	C = 44,50	H = 6,38
foie de lapin	C = 44,41	H = 6,24
foie de lapin	C = 44,20	H = 6,20
viande de cheval ...	C = 44,34	H = 6,36
viande de cheval ...	C = 44,33	H = 6,47
foie de chien	C = 44,33	H = 6,17
foie de chien	C = 44,45	H = 6,14

L'hydrolyse acide le dégrade en glucose.

Si sur un produit purifié par électro-dialyse on réalise simultanément une acétylation et une méthylation on obtient un corps identique au tri-méthylamidon qui comme lui par hydrolyse donne le 2-3-6 triméthylglucose. On en conclut qu'il doit exister comme dans l'amidon des groupes maltose, associés pour former le glycogène de façon à n'en laisser libres que

les positions 2-3-6. Le schéma de Haworth traduit ces exigences :



Le triméthylglycogène traité par le bromure d'acétyl, en présence de chloroforme, donne une certaine quantité de bromure d'un bioside examéthylé qui, par oxydation et méthylation, donne l'octométhylmaltobionate de méthyl caractérisé par ses produits d'hydrolyse. On en conclut que le glycogène est constitué par des résidus d' α glucopyranose (on sait que le maltose comporte dans sa molécule l'union d'un glucopyranose α et d'un glucopyranose β).

Pringschein, exerçant une électrodialyse sur l'amiidon, a pu le diviser en deux corps : l'amylose (13 %) d'une part et l'amylopectine (87 %) d'autre part. Quand on chauffe ces produits vers 200-210° dans le glycérol, on réalise une dissociation thermique qui aboutit pour l'amylopectine à un trihexosane et pour l'amylose à un dihexosane. La dépolimérisation du glycogène, à l'aide de la thermolyse, conduit au même trihexosane. D'autre part, l'action de l'acide chlorydrique, à froid sur l'amylopectine, donne un sucre en C¹⁸ l'amylotriose, mais la même action de l'acide chlorydrique, à froid sur le glycogène donne aussi un même amylotriose. Pringschein en conclut à une identité entre le glycogène et l'amylopectine.

« Amidon et glycogène ne différaient donc, en somme, que par la grosseur de leur molécule ou de leur micelles » (Polonowski).

Les dosages du glycogène. Historique.

Notions modernes.

A la suite de la découverte de Claude Bernard, on ne réalisa guère, tout d'abord, qu'une simple préparation du glycogène, tendant à l'isoler des organes, dans un état de plus ou moins grande pureté.

Nerking, un des premiers, met au point une technique : opérant sur de la viande de cheval réduite en pulpe, il fait une extraction à l'eau bouillante de six heures, suivie d'une précipitation des protéines par la potasse à 30 % et l'iodure de potassium à 10 %. Il précipite le glycogène par l'alcool à 96°. La purification se fait par cinq précipitations alcooliques d'une solution aqueuse du glycogène. Enfin il termine par pesée. Mais ce glycogène ainsi obtenu contient de l'azote (0,026 %), et c'est à M^{me} Gatin-Gruzewska que l'on doit une mise au point de cette purification, permettant l'élimination de cet azote, en même temps que Schöndorff préconisait et réalisait une suralimentation de chiens en expérience, de façon à obtenir des foies plus riches en glycogène (66 %).

A la suite des travaux de ces auteurs, et avant Pflüger, on chercha une mise au point de dosages exacts : Külz, le premier, arrive ainsi à une méthode quantitative, mais il croit encore à l'attaque du gly-

cogène par la potasse : aussi, il procède d'abord à des extractions répétées à l'eau chaude, il précipite les albumines, précipite le glycogène par l'alcool. Cependant, il se rend compte qu'une énorme partie du glycogène reste dans les tissus (jusqu'à 25 %), et il reconnaît lui-même qu'une coction à la potasse est nécessaire pour tout extraire ; d'ailleurs, tous les physiologistes sont d'accord pour affirmer le peu de valeur de ces méthodes à extraction purement aqueuse : en effet, même après une longue coction entre les principes et l'eau, la coction aqueuse du glycogène contient encore toute la masse des glucides non diminuée ; mais ce qui est diminué d'une manière appréciable, c'est la partie des glucides précipitables par l'alcool. C'est alors qu'avec la collaboration de Brücke, Kulz met au point une nouvelle technique de dosage où il introduit, pour la première fois, l'extraction avec un mélange d'eau bouillante et de potasse à 2 %, suivie d'une précipitation des albumines par le réactif de Brücke (iodure mercuro-potassique). Les auteurs opèrent ensuite la purification par une série de précipitations alcooliques de la solution aqueuse du glycogène, après hydrolyse acide, et terminent par pesée, déduction faite du poids des cendres. Là encore, cette méthode est critiquable en ce que le précipité d'albumine entraîne trop de glycogène par combinaison très solide, et qu'on ne retrouve plus par la suite. De plus, le glycogène obtenu est fortement souillé de matières minérales et organiques.

Vers 1900, le rôle de Pflüger commence. W. Pavy

venait de montrer l'utilité de la coction avec la potasse: sa technique prescrit, en effet, l'emploi de la potasse à 10 %, la précipitation des albumines, suivies de celle du glycogène par l'alcool et après hydrolyse, se termine par un dosage cuproammoniacal. D'autre part, Wintschau et Dietl, puis Külz, avaient cherché à élucider la question. Pflüger s'attache alors à prouver que la potasse, même concentrée, n'attaque pas le glycogène s'il n'a pas été traité auparavant par le réactif de Brücke. En effet, c'est ce dernier qui est cause de l'erreur par suite d'une modification du glycogène qui le rendait attaquant par la potasse. Nerking arrive aux mêmes conclusions.

Pflüger compare le rendement en glycogène, en traitant d'après le procédé Külz une portion de pulpe d'organe par la potasse diluée d'une part et, d'autre part, une partie de pulpe, d'abord par l'eau qui extrait une grande partie du glycogène, et enfin en dissolvant dans la potasse le précipité insoluble qui reste alors. Les deux méthodes lui fournissent à peu près les mêmes quantités de glycogène.

De plus, il étudie le glycogène préparé sans action du réactif de Brücke, ce qui lui donne un précipité de glycogène sans pertes, et il met au point la question du glycogène chauffé avec la potasse, puis précipité par l'alcool, ce qui améliore encore le rendement. Enfin, il prépare une solution de glycogène de cheval sans avoir fait agir le réactif de Brücke.

L'auteur prouve ainsi que le glycogène purifié par la méthode de Brücke-Külz, est attaqué par la même solution de potasse, et en déduit que la potasse forme

des albuminates de potasse de sorte que c'est cette albumine qui, en se combinant, empêche l'altération du glycogène. Pour plus de sûreté, Pflüger chauffe pendant un temps plus long (cinquante jours) les organes avec la potasse; il obtient un glycogène donnant encore une belle réaction avec l'iode et n'ayant pas l'aspect résineux et l'adhérence aux parois du verre.

Il prouve aussi que même la potasse diluée n'attaque pas le glycogène à 100°, et arrive ainsi aux conclusions suivantes :

« Le glycogène de Brücke-Külz est le plus souvent décomposé; la perte est de 6 % en glucides et peut être mesurée par la réduction cuprique. Si on précipite le glycogène par l'alcool à 96° on trouve une perte égale à environ 12 %. Ainsi la coction avec la potasse n'altère le glycogène qu'en le rendant soluble dans l'alcool, peut-être en le transformant en dextrine pour une part alors que l'autre est détruite plus profondément. Le plus simple serait d'admettre que la préparation contient un mélange de glycogène vrai non attaqué par la potasse diluée, et un glycogène-dextrine qui ne serait pas attaqué non plus par la potasse même concentrée et à chaud. »

On peut donc conclure « que la coction du glycogène avec la potasse en rend une partie soluble dans l'alcool, par transformation en dextrine et, d'autre part, une autre partie du glycogène est détruite en tant que glucide supérieur ».

Ce qui prouve l'avantage d'employer une solution

concentrée de potasse (environ 30 %). Fort de la clarté et de la précision des conclusions auxquelles l'avaient amené ces expériences, Pflüger donne alors sa méthode et la justifie :

Dosage du glycogène par Pflüger :

1° Extraction du glycogène des organes.

100 gr. de pulpe musculaire sont mis dans un ballon de 200 cc. avec une solution de potasse à 60 %. On agite et on porte au bain marie. On répète ces agitations aussi souvent que possible. Après deux heures de coction, on place tout le liquide dans un ballon de 400 cc., on ajoute les eaux de lavage et on amène à 400 cc. On verse le tout dans un verre. Il s'est produit un petit précipité qu'on filtre sur du coton de verre et on obtient un filtrat qui n'est pas limpide.

2° Précipitation et isolement du glycogène.

On mesure 100 cc. de la solution musculaire filtrée qu'on fait tomber dans un verre de 200 cc., on verse 100 cc. d'alcool à 96° et on mélange. Il se forme un précipité qu'on peut filtrer au bout d'un quart d'heure, mais il vaut mieux attendre plusieurs heures avant de filtrer sur un filtre suédois de 15 cm. qu'on met sur un grand filtre; on y verse la liqueur limpide puis à la fin le précipité glycogénique déposé. On lave le glycogène avec une solution contenant un volume de potasse à 15 % et deux volumes d'alcool à 96°. On fait tomber les eaux de lavage dans le verre où l'on avait précipité le glycogène et on les verse sur le filtre. On égoutte, puis on verse de l'alcool à 96° sur le filtre pour avoir une cohésion du glycogène qui s'y est déposé.

On adapte un tube de caoutchouc au bec de l'entonnoir, on le ferme avec une pince et on place en dessous le verre à précipitation. On remplit presque en entier le filtre avec de l'eau froide qui dissout le glycogène au bout d'une heure. On laisse s'écouler le liquide et on recommence l'opération de dissolution deux fois en ayant soin de bien décoller le précipité du filtre avec un pinceau : il reste une poudre verdâtre insoluble dans l'eau.

On met un papier tournesol dans le filtrat où l'on verse de

l'acide chlorhydrique de d. 1,19 en agitant. On verse alors toute la solution glycogénique dans un ballon de 500 cc. et on ajoute 25 cc. d'acide chlorhydrique de d. 1,19. On entraîne en plusieurs fois par de l'eau les dernières traces de glycogène restées sur le filtre et on l'ajoute au ballon de 500 cc. On arrive ainsi à un volume de 500 cc. Après avoir constaté que l'alcool ne précipite plus le liquide on l'homogénise par agitation: on doit avoir un liquide d'acidité d'environ 2 % d'HCl.

3° *Dosage du Glycogène par la transformation en sucre.*

On place le ballon glycogénique au bain-marie, puis on le ferme par un bouchon de caoutchouc. On chauffe pendant trois heures, on refroidit, on ramène au volume initial, puis on verse dans un verre à expérience et on place sur un ballon de 500 cc. un entonnoir muni d'un filtre suédois.

On commence alors l'analyse par une expérience d'épreuve: 30 cc. de la solution du sel de Seignette, 30 cc. de la solution cuivrique sont mesurés dans deux burettes, on ajoute 4 cc. d'une solution de potasse à 68 % et 81 cc. de la solution sucrée. On chauffe le mélange deux minutes, on y verse 130 cc. d'eau. Si la liqueur est restée bleue, on peut faire l'analyse, sinon il faut réduire de moitié la prise d'essai de liqueur sucrée.

Pour l'analyse proprement dite, on prend deux vases adaptés sur deux anneaux supports en cuivre et remplis du liquide à examiner. On les plonge au bain-marie en pleine ébullition pendant une demi heure et on met dans chacun d'eux 130 cc. d'eau froide. Auparavant on a adapté un tube filtre d'amiante à chacun des deux flacons d'aspiration par un caoutchouc: ces tubes sont en rapport avec la pompe aspirante de sorte qu'on peut faire le vide dans l'un et laisser pénétrer l'air dans l'autre. On remplit le tube filtre d'amiante avec la liqueur bleue et on fait manœuvrer la pompe. La liqueur étant ainsi presque toute filtrée, on verse 100 cc. dans le vase qu'on filtre sur l'amiante. On peut alors mettre le précipité d'oxydure de cuivre sur le filtre à l'aide d'un ballon de lavage, muni de deux tubes de caoutchouc adaptés aux deux tubes de verre du ballon. Le caoutchouc de lavage a un ajustage terminal en verre permettant d'orienter dans une direction voulue, l'autre est dans la bouche pour donner la pression suffisante. La main droite dirige alors le courant d'eau, le main gauche renverse

le vase où s'est déposé l'oxydure, au-dessus de l'entonnoir surmonté du filtre d'amiante. On verse alors tout l'oxydure de cuivre sur le filtre. On lave complètement jusqu'à ce qu'il n'en reste plus trace dans le vase, on verse à plusieurs reprises de l'alcool absolu et deux fois on lave à l'éther absolu, on porte alors les deux filtres d'amiante à l'étuve de 100 à 120° pendant une heure. Après refroidissement on pèse; puis on les porte sur deux Erlenmeyer, on les remplit d'acide nitrique fort qui s'écoule, puis d'eau qui coule dans le ballon où se trouve alors tout le cuivre. On lave les deux filtres à l'alcool, puis à l'éther, on les sèche et on les pèse, on doit retrouver le même poids qu'avant l'expérience.

On passe du poids d'oxydure de cuivre trouvé au poids de glycogène à l'aide de tables dressées par Pflüger lui-même.

L'auteur, une fois cette méthode mise au point, en justifia les divers temps: il prouva définitivement l'utilité, la nécessité-même de la coction avec la potasse; il fit remarquer qu'un demi-volume d'alcool précipite complètement le glycogène, de sorte que le rendement n'est nullement augmenté par un volume égal ou double; il conseille cependant d'employer l'égal volume, à cause de l'évaporation de l'alcool. Il explique enfin qu'il emploie toujours la même solution de lavage: deux volumes d'alcool et un volume de potasse à 15 %: pour faciliter les filtrations qui deviendraient très lentes, à cause de la prise en masse compacte du glycogène.

Par la suite, Pflüger montra encore la possibilité d'avoir une extraction totale du glycogène par l'acide trichloracétique.

A la suite de Pflüger, d'autres auteurs, soit qu'ils désiraient remplacer par de meilleures méthodes la technique défectueuse de Külz, soit qu'ils préconi-

saient en partie ou totalement d'autres moyens d'investigation, indiquent de nouveaux procédés de dosage du glycogène. Parmi eux, citons Austin, qui, sous la direction de Salkowski, recherche surtout à se débarrasser du précipité considérable d'albumine qui entraîne mécaniquement le glycogène. Il traite d'abord les organes par l'eau bouillante, puis le résidu insoluble par la pepsine qui digère l'albumine et libère le glycogène qui sera précipité par l'alcool. Mais son glycogène contient encore de l'azote.

Godstein, ensuite, préconise un dosage colorimétrique que, d'ailleurs, Luchsinger prouve être sans valeur pour trois raisons : le glycogène se comporte chez les animaux d'une manière différente vis-à-vis de l'iode ; la coloration est différente selon que le glycogène est de préparation récente ou desséchée ; enfin, la présence de diverses substances (albumine, gélatine, alcool, ClNa , IK , CO^3Na^2) modifient la coloration.

Pflüger, de nouveau, donne vers cette époque une nouvelle technique d'analyse « abrégée » du glycogène, dont le temps de trois à quatre jours et même une semaine peut être ramené à quelques heures :

1° 100 gr. de pulpe d'organe sont chauffés à l'ébullition pendant deux heures avec la potasse à 60° ;

2° on verse dans un vase, on ajoute 200 cc. d'eau, on précipite par 400 cc. d'alcool à 96, sans filtrer préalablement ;

3° on filtre, on lave avec une solution de 1 volume de potasse à 15 % et de 2 volumes d'alcool à 96 ; on lave enfin avec de l'alcool à 66 % ;

4° on redissout le précipité dans l'eau bouillante ;

5° on neutralise; on ne filtre que s'il se forme un précipité insoluble;

6° on ajoute de l'acide chlorhydrique pour avoir 2,2 % et on hydrolyse par l'ébullition pendant trois heures;

7° on neutralise, on filtre, on dose au polarimètre; on multiplie par 0,927.

Külz, enfin, propose de son côté une méthode polarimétrique. Lui-même présente des résultats satisfaisants sur neuf expériences. Mais, en fait, nous prétendons que cette méthode de mesure ne peut encore être appliquée à l'analyse quantitative du glycogène, étant données les différences considérables que les divers observateurs ont constaté dans le pouvoir rotatoire spécifique du glycogène.

De toutes ces différentes méthodes que nous venons de signaler, il est net que c'est celle de Pflüger qui fit autorité, et qu'à l'heure actuelle c'est encore à elle que vont nos préférences. Mais les auteurs modernes, tout en respectant le principe fondamental, se sont appliqués surtout à en adapter ce principe à des dosages portant sur de petites quantités d'organes, par suite à de très petites doses de glycogène en présence.

M. H. Bierry et M^{me} Z. Gruzewska donnent une nouvelle méthode de dosage du glycogène, le 13 mai 1913, à l'Académie des Sciences: ils se proposent de rechercher un procédé rapide qui n'exclut pas l'exactitude. Cette technique qui est celle que nous avons utilisé comprend trois temps: 1° Le foie est solubilisé dans la potasse à 35 % et porté à l'autoclave à 120° pendant trente minutes; 2° Après refroidissement,

la liqueur est neutralisée puis additionnée d'acide chlorhydrique pendant trente minutes, à 120°; 3° On procède au dosage du glucose par la méthode de Gab. Bertrand, après avoir, dans la liqueur neutralisée, précipité les protéines par le nitrate mercurique.

Le traitement par la potasse a pour but de solubiliser parfaitement les tissus employés, puis de détruire tout en respectant le glycogène les matières reductrices ou susceptibles de le devenir après hydrolyse acide (dextrans, glucose, maltose, composés glycuroniques, sucre combiné, apporté par le sang qui y est également détruit). De plus, cette méthode (et c'est pourquoi nous l'avons utilisée dans notre travail) est rapide, permet les dosages en séries et a le plus grand avantage de n'exiger que 10 à 25 gr. de tissu. Enfin, l'hydrolyse du glycogène à 120° est plus rapide et plus complète qu'au bain-marie.

Dosage du glycogène dans le muscle. — Mode opératoire.

25 gr. de viande finement hachée sont introduits avec précaution dans un ballon renfermant 25 cc. de solution de potasse à 35 %. Le mélange est d'abord chauffé (environ 15 minutes) jusqu'à dissolution complète du tissu, puis porté à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes. Après refroidissement, la liqueur est neutralisée au tournesol par l'acide chlorhydrique, additionnée de 5 cc. de solution d'acide chlorhydrique de densité 1,18, amené à 100 cc. et chauffée ensuite à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes. La liqueur acide refroidie est versée ainsi que l'eau distillée (60 cc. environ) ayant servi au lavage du ballon dans un verre à pied. On neutralise avec la soude et on élimine les albuminoïdes par le nitrate mercurique qu'on ajoute peu à peu et en agitant jusqu'à cessation de précipité (par exemple pour 25 gr. de viande, suivant la richesse en substances protéiques, il faut de 70 à 90 cc. de réactif). La liqueur neutralisée au tournesol est introduite dans

un ballon jaugé et amenée avec les eaux de lavage à 300 cc. Le filtrat obtenu est complètement limpide; on l'additionne de poudre de zinc, afin de se débarrasser du mercure en excès. Après un contact de quelques heures avec le zinc, on obtient un liquide incolore dont on prélève, suivant la teneur en sucre, 5 à 10 cc. pour y doser le glucose au Gab. Bertrand. Le poids de glucose trouvé dans 10 cc. par exemple, multiplié par 30, donne le poids de glucose contenu dans 300 cc. et par conséquent le poids de glucose correspondant aux 25 gr. de viande employée. Le poids de glycogène se déduit du poids de glucose trouvé qu'on multiplie par le coefficient 0,927.

On obtient ainsi des poids de glucose voisins de ceux donnée par la méthode Pflüger, mais les chiffres obtenus par les deux méthodes diffèrent d'autant plus que le muscle est plus pauvre en glycogène.

Expérience I: viande de cheval (25 gr. de muscle frais) nous donnent 0,336 de glycogène en glucose pour cent pour la méthode de Pflüger et, pour notre méthode, 0,333.

Expérience II: viande de cheval (25 gr. de muscle frais) nous donnent 0,270 pour la méthode Pflüger et 0,311 pour la nôtre.

Expérience IV : viande de cheval (25 gr. de muscle frais) nous donnent 0,474 pour la méthode Pflüger et 0,473 pour la nôtre.

Dosage du glycogène dans le foie. — Mode opératoire.

Le foie est prélevé sur l'animal avec les précautions ordinaires; on le broie rapidement et l'on en prend 25 gr. qu'on mélange dans un ballon avec 25 cc. de solution de potasse à 35 %. On chauffe le ballon au bain-marie bouillant jusqu'à dissolution complète du tissu.

Le mélange est alors porté à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes; ensuite la liqueur refroidie est neutralisée au tournesol par

l'acide chlorhydrique et additionnée de 5 cc. d'acide chlorhydrique de densité 1,19 et amenée à 100 cc. Pour la deuxième fois la liqueur ainsi préparée est chauffée pendant 30 minutes à 120°. Après refroidissement la liqueur acide est versée du ballon ainsi que l'eau distillée (60 cc. environ) ayant servi au lavage de ce dernier dans un verre à pied. On neutralise avec la soude, on se débarrasse des albuminoïdes par le nitrate mercurique qu'on ajoute peu à peu et en agitant, jusqu'à cessation de précipité (pour 25 gr. de foie normal il faut environ 70 cc. de réactif mercurique); enfin la liqueur neutralisée est introduite dans un ballon jaugé et amenée avec les eaux de lavage à 300 cc. On filtre; le filtrat est additionné de poudre de zinc après un contact de quelques heures avec le zinc, on obtient un liquide limpide et incolore dont on prélève, suivant la richesse en glucose, 5, 10 ou 20 cc. pour le dosage au Gab. Bertrand. Le poids du glucose trouvé dans 10 cc. par exemple multiplié par 30 donne le poids du glucose contenu dans les 300 cc. et par conséquent le poids de glucose correspondant à 25 gr. de foie. (On procède donc ici comme pour le dosage du sucre du sang de Bierry et Portier.) Le poids de glycogène se déduit du poids de glucose trouvé qu'on multiplie par le coefficient 0,927.

On obtient ainsi des poids de glucose toujours supérieurs par la méthode de Pflüger, mais les chiffres diffèrent d'autant plus que le foie employé est plus pauvre en glycogène.

Expérience I : foie de chien : 25 gr. de foie frais donnent 0,35 de glycogène en glucose par la méthode de Pflüger et 0,39 par notre méthode.

Expérience II : foie de cheval : 25 gr. de foie frais donnent 0,18 par la méthode de Pflüger et 0,26 par la nôtre.

On a objecté qu'on obtient des corps réducteurs provenant aussi de l'hydrolyse des matières albuminoïdes, en particulier des nucléoprotéides (susceptibles de donner du 1-xylose). Dans des expériences fai-

tes des nucléoprotéides extraits du foie de chien, nous avons trouvé des chiffres voisins de ceux indiqués par Neuberg et Wolgemuth; mais, dans les conditions où nous opérons, les nucléoprotéides se détruisent en partie et la quantité de 1-xylose correspondant à 25 grammes de foie est inférieure à 0,006, ce qui ne peut pas apporter de changement sensible au dosage.

Plus récemment enfin, d'autres auteurs firent subir de nouvelles et dernières transformations à la technique du dosage de Pflüger, arrivant par là à l'affiner en quelque sorte, afin de pouvoir partir de plus petite quantité d'organe. Dès lors la prise d'essai s'abaisse jusqu'au niveau du milligramme, nous donnant ainsi de réelles méthodes de microdosage du glycogène, aussi bien dans le foie que dans le muscle.

Vers 1928, E. Osterberg et Arnold sensibilisent la méthode de Pflüger en l'adaptant à des dosages de 5 à 15 milligrammes de tissu. Leur technique comprend une destruction du tissu par la potasse concentrée, un isolement et une purification par plusieurs précipitations à l'alcool, enfin l'hydrolyse du glycogène et le dosage du glucose ainsi obtenu. Peu après, C. A. Good et Crammer, H. et Michael Somogyi, vers 1931, dirigent dans un même but leurs efforts sur une diminution de la durée du dosage de Pflüger. La précipitation est faite avec des concentrations plus faibles en alcool et à chaud. Le précipité se forme ainsi plus rapidement et le temps du dosage se trouve abrégé.

Bierry, Couzon, Magnan, vers 1935, sont arrivés eux aussi à mettre au point un microdosage dont le principe est basé sur une évaluation comparative du

glycogène hépatique par les méthodes cupriques et iodométriques.

Cette étude sur l'ensemble du glycogène, que nous avons faite aussi brève que possible, nous permet de nous rendre compte du nombre des auteurs qui ont travaillé à la question et de l'énorme quantité de travaux qu'elle a suscités de leur part, ce qui prouve l'importance qu'a le glycogène et par suite ses moyens d'étude, aux yeux des physiologistes. Cependant, de toutes les techniques que nous avons énumérées, celle de Pflüger, par la constance de ses résultats, nous paraît être la meilleure : preuve en est d'ailleurs du nombre d'adaptations et de transformations techniques que les auteurs se sont préoccupés de lui donner : adaptations qui nous conduisent jusqu'aux microdosages les plus modernes. On voit d'ailleurs qu'il ne s'agit que de variantes apportées à cette technique qui pose les grands principes auxquels tous les auteurs resteront fidèles.

B. — Le glycogène du foie.

La présence du glycogène dans les tissus de tout le règne animal et même du règne végétal indique l'importance extrême de cette substance dans la nutrition des êtres vivants. Par suite, la répartition quantitative de cet « amidon animal » dans les différents tissus nous permet de nous prêter à d'importantes considérations sur le rôle bio-chimique de ces tissus.

Parmi ceux-ci il en est un particulièrement riche

en glycogène : le tissu hépatique, en effet, constitue la plus grande réserve de cette substance.

Nous verrons que la synthèse au niveau du foie nous fournit un glycogène spécifique, et par rapport à l'organe que nous considérons et par rapport à l'animal.

A la suite de Cl. Bernard, nombre d'observateurs affirment la présence constante de ce glycogène hépatique chez les animaux les plus divers : ils en prouvent l'existence dans toute la hiérarchie animale, particulièrement chez les mammifères : c'est d'ailleurs parmi eux que nous avons choisi notre animal d'étude, le lapin.

Mais si le foie possède la propriété bien particulière d'amasser dans son tissu de grandes quantités de glycogène ; celui-ci, par contre, est capable de diminuer avec la plus grande rapidité : preuve essentielle de son rôle alimentaire, ce qui nous permettra de mettre en évidence son cycle dans le foie.

Enfin, nous considérerons brièvement dans cette étude la répartition histologique du glycogène dans le foie et nous verrons le rôle primordial joué par les glandes endocrines sur l'évolution du glycogène hépatique.

1° Constitution spéciale du glycogène hépatique.

Les auteurs partent des notions déjà établies, que le glycogène est un polysaccharide à molécule élevée voisin de l'amidon, hydrolysable et non réducteur. Ils se préoccupent de savoir si le glycogène, en tant que produit biologique, ne serait pas, par certains côtés,

identique à lui-même dans tous les organes et cherchent s'il n'a pas une constitution spéciale dans le foie. Ils étudient les combinaisons qu'il peut avoir contractées. Ils arrivent même à mettre en évidence la spécificité de cette substance pour un organe et, dans un certain sens, pour un animal considéré.

Haworth et Persival ont plus spécialement étudié le degré de polymérisation du glycogène; ils ont montré que cette molécule se compose d'une chaîne de douze anhydroglucoses réunis par une liaison glucidique entre le premier et le quatrième atome de carbone. Il se différencie essentiellement de l'amidon qui possède une très longue chaîne de 24 à 30 unités de glucose.

Plus récemment Haworth et Isherwood obtiennent d'un foie de chien un glycogène à 18 unités de glucose. Bell, appliquant la méthode d'Haworth dite « du groupe de la fin », examine des glycogènes de source variée et trouve 12 unités, excepté dans le foie de lapin qui avait ingéré du glucose où il trouve 18 unités. Malgré ces divers degrés de polymérisation, les propriétés générales restent les mêmes.

Bell, poursuivant ses recherches sur le chien, extrait le glycogène du foie au moyen de l'eau bouillante, précipite les protéines par l'acide trichloracétique, puis le glycogène par l'alcool à 4 %. Celui-ci est ensuite purifié jusqu'à ce qu'il n'ait plus que 0,1 à 0,001 de phosphore. Il est ensuite acétylé par la méthode de Barnett, puis une autre partie est métylée par la méthode de Hassid et Dore. La structure moléculaire étudiée par la méthode du « groupe de la fin » montre

que le glycogène méthylé, puis hydrolysé, est quantitativement séparé en 2-3-4-6 tétra-méthylglucose et en 2-3-6 tri-méthylglucose, et enfin en di-méthylglucose. La quantité de tétra-méthylglucose obtenue montre que le glycogène du foie de chien comporte une chaîne à 12 anhydroglucoses. L'auteur fait l'hypothèse que le di-méthylglucose est dû à la formation d'anhydride par départ d'une molécule d'eau par fraction de 8 ou 10 unités de glucose.

Dans le même ordre d'idée, Bell et Kosterlitz préparent des glycogènes à partir du tissu hépatique des lapins et des poissons. Ils en font les dérivés acétylés et benzoilés, puis régénèrent le glycogène. En tenant compte alors du pouvoir réducteur, de la marche de l'hydrolyse acide, du pouvoir rotatoire, ils arrivent à cette conclusion qu'il n'apparaît aucune différence entre ces deux glycogènes de provenance diverse.

Pendant que ces auteurs recherchent la constitution moléculaire du glycogène hépatique, d'autres essayent de mettre en évidence l'état sous lequel se trouve ce polysaccharide dans le foie. La plupart des observateurs se sont rangés à l'hypothèse d'un double fait : il y aurait dans le foie un glycogène libre et un glycogène plus ou moins en liaison avec des groupements peptidiques. C'est ainsi que Bierry avec Gouzon et Magnan pensent que le glycogène hépatique ne peut être libéré d'une façon totale que par l'action des ferments protéolytiques ou par action des alcalis chauds. Ces auteurs ont montré que tout se passe comme si « le glycogène entraînait en combinaison chimique avec les protides, formant des complexes dans

une acceptation élargie, ces complexes mettant en jeu des affinités ou valences dont les types sont décrits par Sörensen, Bergmann, K. Meyer et H. Frank ». L'auteur, par analogie avec le sucre sanguin, désigne ces deux formes du glycogène sous le nom de glycogène libre et de protido-glycogène.

D'une façon identique, Willstätter reconnaît dans le foie deux types de glycogène : 1° un glycogène libre extrait facilement par l'eau bouillante ou l'acide trichloracétique à 2 %. Il lui donne le nom de « lyoglycogène » ; 2° un glycogène qui ne peut être extrait par ces procédés : il serait combiné à des protéines pour former un complexe organique auquel il donne le nom de « symplexe ». Cette fraction glycogénique porte le nom de « desmoglycogène ». La répartition, dans le foie, de ce glycogène, varie avec la teneur en glycogène total ; elle est la suivante :

Pour des foies d'oies riches en glycogène (4 à 8 % de glycogène total) on a 90 à 100 % de lyoglycogène et 0 à 10 % de desmoglycogène ;

Pour des foies plus pauvres (de 0,5 à 1,3 % de glycogène total) on a 30 à 50 % de lyoglycogène et de 60 à 50 % de desmoglycogène ;

Pour des foies moyens qui ont de 2,2 à 2,5 % de glycogène total, on trouve de 36 à 80 % de lyoglycogène et de 17 à 65 % de desmoglycogène.

En d'autres termes, plus y a de glycogène total, plus il y a de glycogène libre : on peut penser à un glycogène libre plus mobile qui se surajoute à un glycogène fixé aux protéines, plus constant.

Ces auteurs nous montrent donc que le glycogène, dans un même foie, en tant que substance biochimique brute, peut être considéré comme hétérogène. D'autres, reprenant le principe de cette hétérogénéité, cherchent s'il n'y aurait pas des variantes semblables lorsqu'on passe du glycogène d'un animal à celui d'un autre.

Certes les moyens d'identification de cette matière, dont disposent les chercheurs, sont nécessairement limités par la nature physique du matériel. Aussi l'identité exacte du glycogène préparé depuis des sources différentes, n'a pas été établie d'une façon bien satisfaisante.

Cependant Crammer en 1894 et Clauriau en 1895 trouvent la valeur suivante pour le pouvoir rotatoire spécifique du glycogène de levure : de $+ 198^{\circ}9$ à $+ 184^{\circ}5$. Harden et Young en 1902 puis en 1912 trouvent pour cette substance, préparée à partir de la levure et des foies de lapins, les limites de cette même constante entre $+ 103$ et $+ 191^{\circ}$. En outre, la couleur donnée par l'iode varie en nuance selon la source : ce qui nous ferait, au moins par certains côtés, pencher pour l'hypothèse de l'hétérogénéité. D'après Landwer, le limaçon de vigne aurait même un glycogène non colorable par l'iode. Harden et Young prétendent que le glycogène des lapins est plus profondément coloré par l'iode que le glycogène de la levure et le glycogène des huîtres encore bien moins que les deux autres.

Novis, en 1913, trouve que si l'on tient compte du pH de la réaction, l'hydrolyse du glycogène d'un

grand nombre d'espèces par l'amylase pancréatique du pore varie en quantité selon l'espèce. Les travaux récents de Donhoff et MacLeod en 1932 suggèrent que le glycogène des foies de lapins tenus à jeun diffère de celui des foies de lapins bien nourris.

Ces auteurs ont poursuivi leurs recherches d'après différents critères : réaction spécifique dans l'eau, couleur donnée par l'iode, opalescence de la solution, cendres contenues, réduction du réactif ferrocyanique de Hagedorn-Jensen, évolution polarimétrique au cours de l'hydrolyse acide. En partant de ces bases, le glycogène des diverses sources suivantes n'a pas de différences significatives : lapin bien nourri, lapin inanité, rat à jeun, poisson (genre *Gadus*).

Le glycogène peut être obtenu à un haut degré de pureté par précipitation de la solution aqueuse par l'acide acétique. Il est alors pratiquement libre de toutes cendres. Les propriétés chimiques de ce glycogène pur ne sont pas altérées par un traitement avec la potasse à 30 % à 100°. On a :

Foie de lapin :

Pouvoir rotatoire = $+196^{\circ}$; pouvoir réducteur : 0,19.

Cendres, 0,13 % ; coloration par l'iode : normale.

Foie de rat :

Pouvoir rotatoire = $+196^{\circ}$; pouvoir réducteur : 0,08.

Cendres, 0,067 % ; coloration par l'iode : normale.

Foie de poisson (morue et merlan) :

Pouvoir rotatoire = $+196^{\circ}8$; pouvoir réducteur : 0,16.

Cendres, 0,028 % ; coloration par l'iode : couleur distinctement plus foncée.

Dans cette brève étude, quelques faits fondamen-

taux sont mis en évidence. Cette substance résulte de l'union d'un nombre variable d'anhydroglucoses ; elle existe partiellement à l'état complexe dans le foie par de son affinité particulière pour les combinaisons peptidiques ; les divers auteurs sont d'accord pour envisager que le glycogène hépatique subit des modifications qualitatives influencées surtout par le moment de la nutrition. Ce qui reste certain, c'est qu'il existe deux types de glycogène : l'un lié peptidiquement, l'autre libre, ce dernier semblant apparaître particulièrement après les grandes ingestions de glucides.

2° Teneur en glycogène hépatique dans différentes variétés d'animaux normaux. Animaux témoins.

Aux modifications qualitatives du glycogène que nous venons de mettre en relief s'ajoutent d'autres variantes, d'ordre quantitatif, et ceci suivant les mêmes données : des facteurs, d'ordre intrinsèque également, seront capables de nous donner des variations sur le taux des foies en glycogène. De plus, le passage d'une espèce animale à une autre nous fournira d'intéressantes différences sur la richesse en glycogène hépatique.

Il semble que des variations journalières de cette substance se produisent dans le foie. Forsgren en donne la preuve histologique du fait que pendant la nuit la réserve de glycogène augmente alors que pendant le jour elle diminue. Et ceci en dépit d'une alimentation substantielle apportée à n'importe quel moment. Ce fait fut confirmé par Argren, Wilander

et Jorpes sur des lapins, des chats, des souris : il est, là encore, indépendant des conditions de nutrition. Les auteurs reprennent cette étude et trouvent une variation diurne dans le taux du glycogène hépatique chez les rats, taux qui varie depuis un maximum de 4,74 % jusqu'à un minimum de 1,88 % à 16 heures. Les plus forts pourcentages de glycogène ont été trouvés à 8 heures dans des foies de rats femelles avec un taux de 4,59 % alors que le minimum se trouvait à 20 heures égal à 1,15 %. Ces animaux n'étaient soumis à aucun régime et s'alimentaient en liberté.

Chez des animaux soumis à un jeûne de deux jours puis alimentés en glucose et étudiés 12 heures après cette ingestion, on note au contraire une remarquable constance de la teneur en glycogène. Il semble donc que les variations obtenues précédemment soient dues à des variations d'absorption alimentaire.

Nous savons, grâce à Cl. Bernard en particulier, que la présence du glycogène hépatique chez les différentes espèces animales est pratiquement à peu près constante : c'est lui qui nous a montré que, même chez les invertébrés, on le trouve dans la glande qu'on identifie avec le foie. Barfurth et B. Kirch en ont trouvé chez des écrevisses de cinq à six ans et même après un jeûne de cinq à six semaines. Chez les mollusques, le foie des lamellibranches n'en est pas dépourvu, et Cl. Bernard affirme avoir trouvé dans le foie des gastéropodes des « granules appartenant aux cellules glycogéniques ». Les genres *Limax* et *Helix* ont un foie qui occupe également le tout premier rang dans l'évolution glycogénique. Barfurth a

dosé le glycogène dans les foies des espèces *Limax variegatus* et *Helix pomatia* : les résultats lui donnent respectivement 0,376 et 0,801 de cette substance. Landwehr, dans le foie du limaçon de vigne et des limaces, en a également trouvé une certaine quantité. Il paraît superflu d'insister pour ce qui est des vertébrés et surtout des mammifères sur la constance de cette présence : on peut dire que chez eux le glycogène hépatique se rencontre toujours. Cramer et Külz l'ont dosé nettement dans des foies de chiens, de cobayes, de lapins, de poules, de grenouilles et de pigeons. Külz a trouvé chez un chien, dont le foie avait été découpé en fragments, des chiffres qui varient de 5,18 à 4,96 % suivant les différents morceaux, et de 2,50 à 2,19 %. Pflüger trouve dans le foie d'un chien, après 23 jours de jeûne, 24,26 grammes.

MM. L. Hédon et Loubatières constatent que le glycogène était inégalement réparti dans le tissu hépatique, et font des dosages comparatifs sur des fragments de foie inférieurs à 1 gr., rendus aussi homogènes que possible par un malaxage et un broyage convenables ; ils obtiennent les chiffres suivants :

Foie de lapin : sur 4 dosages, une moyenne de 0,614 % de tissu frais en glycogène.

Sur un foie de souris :

1° 0,424	}	0,418 de tissu frais en glycogène
2° 0,419		
3° 0,411		

Sur un autre foie de lapin : 4 dosages leur donnent une moyenne de 2,75 %.

Un foie de chien leur donne, après deux dosages, une moyenne de 2,698 % du poids frais.

Nous avons trouvé sur un foie de cobaye un taux de 0,900 % du poids frais.

Külz, sur des poules à jeûn de 3 à 10 jours, donne un taux de glycogène variant de 0 à 130 mmgr. pour des foies pesant de 10 à 24 grammes.

M. H. Bierry et M^{me} Gruzewska, expérimentant sur des foies de chien et de cheval, trouvent les chiffres suivants de glycogène en glucose pour cent du poids frais :

sur un foie de cheval : 0,26 et 0,27 ;

sur un foie de chien : 0,39 et 0,38 ;

sur deux foies de chien : 0,36 pour l'un et 1,80 pour l'autre.

Richet signale dans son Dictionnaire de Physiologie que, par extraction à l'aide de la potasse, la présence de cette substance ne peut être mise en doute dès les premiers âges de la vie embryonnaire du veau, du mouton et même de l'homme. Cramer, Pflüger et Athasiu trouvèrent dans le foie d'un nouveau-né 25 gr. 95 de glycogène.

Animaux témoins. — Dans notre travail personnel nous avons choisi, comme nous l'avons dit précédemment, le lapin comme animal témoin : c'est un animal dont nous connaissions bien les constantes et le comportement pour l'avoir déjà employé au cours d'autres expérimentations.

Les résultats que nous avons obtenus s'échelonnent sur une série de cinq animaux ; nous les donnons en grammes et rapportés à 100 grammes de foie frais :

Lapin n° 1 : 0 gr. 593 % en glucose, soit 0 gr. 550 % en glycogène;

Lapin n° 2 : 0 gr. 812 % en glucose, soit 0 gr. 753 % en glycogène;

Lapin n° 3 : 0 gr. 518 % en glucose, soit 0 gr. 481 % en glycogène;

Lapin n° 4 : 0 gr. 353 % en glucose, soit 0 gr. 327 % en glycogène;

Lapin n° 5 : 0 gr. 760 % en glucose, soit 0 gr. 705 % en glycogène.

Moyenne : 0 gr. 607 % en glucose et 0 gr. 564 % en glycogène.

On voit que le glycogène représente des taux relativement variés. Ce qui oblige les expérimentateurs à utiliser un grand nombre d'animaux dans chaque série.

3° Répartition histologique du glycogène hépatique.

Notions élémentaires.

Du moment où le glycogène fut découvert, on se demande à quelles règles histologiques obéit sa répartition et dans le foie et dans la cellule hépatique.

Cl. Bernard suppose que le glycogène est mêlé à la substance cellulaire ou disséminé sous la forme de granulations; Schiff parle de noyaux. Tous les observateurs s'accordent à reconnaître que le glycogène se trouve dans les cellules hépatiques sous forme d'une masse amorphe, disposée entre les noyaux transparents du contenu cellulaire, c'est-à-dire incorporé au paraplasma.

D'autres auteurs ont remarqué souvent que le gly-

cogène ne remplit pas le contenu cellulaire parce qu'il s'accumule surtout dans cette partie de la cellule qui est voisine de la veine intra-lobulaire hépatique, tandis que l'autre partie de la cellule, tournée vers la périphérie du lobule, en est pauvre ou en est dépourvue. Cette distribution spéciale du glycogène dans le protoplasma se rencontre surtout, mais non toujours, dans le foie de lapin et presque jamais chez le chien. D'ailleurs constamment, même en présence de grandes quantités de glycogène, le noyau cellulaire paraît en être tout à fait dépourvu.

Afanassiew montre que, quand il y a abondance de glycogène, la cellule hépatique augmente notablement de volume, ce qui apparaît avec évidence quand on examine les foies d'animaux en inanition : les capillaires d'un foie pauvre sont plus dilatés que ceux d'un foie qui est riche. D'ailleurs on a pu précipiter par l'alcool le glycogène de l'intérieur cellulaire sous forme de flocons caractéristiques. C'est là ce que Cl. Bernard appelait les granulations, ainsi que les noyaux et amas observés par Heidenhain et Kayser, qui consistent en glycogène.

Un fait important a été découvert par Ehrlich : le glycogène d'après lui doit être regardé comme disposé en forme de stroma dans le paraplasma. Il voit dans la cellule deux sortes de glycogène différenciables par la coloration à l'iode : certaines masses donnent la coloration brune intense du glycogène ; d'autres ne se colorent qu'en jaune clair : celles-ci dont la couleur varie d'ailleurs en nuance du brun-jaune au jaune contiendraient du glycogène étroite-

ment uni à une plus ou moins grande quantité de substance que l'auteur nomme « substance de soutènement ». Barfurth se rallie à cette conception, car il aurait vu cette substance presque constamment. Tous ces faits ont l'intérêt de s'appliquer, d'après eux, à tous les foies de vertébrés et même à celui de l'homme. De plus, Barfurth constate que cette substance de soutènement manque dans la cellule du tissu conjonctif de Leydig chez les gastéropodes, lesquels contiennent des masses considérables de glycogène.

Nous avons vu précédemment que Claude Bernard, Barfurth et Richet ont retrouvé le glycogène dans le foie dès le début de la vie embryonnaire ; l'un des ces auteurs nous indique également que dans le foie des gastéropodes c'est surtout dans les cellules du tissu conjonctif et glandulaire qu'on trouve le glycogène. D'après Brock, cette substance serait « sous forme de masses rondes à contour net dans le tissu conjonctif et en amas irrégulier, disséminé dans le protoplasma par les cellules glandulaires proprement dites. Quand la teneur en glycogène augmente, on voit ces petites masses dans le vésicule de sécrétion, mais ces vésicules sécrétés, trouvés dans l'intérieur des follicules ou dans la lumière des canaux d'excrétion, n'en contiendraient pas ».

Barfurth nous montre enfin que les « conduits excréteurs du foie et même les petits canalicules biliaires seraient une région de prédilection pour les dépôts de glycogène, à tel point qu'ils en contiendraient souvent des quantités considérables pendant

que les follicules hépatiques n'en auraient aucune trace ». C'est donc dans la cellule du tissu conjonctif que se dépose d'abord le glycogène, tandis qu'après une longue inanition il disparaîtrait de l'épithélium hépatique avant de disparaître des cellules du tissu conjonctif

D'autres auteurs se sont occupés de la distribution du glycogène dans le foie lui-même: Seegen et Krat-schmer croient avoir montré que cette matière est également distribuée dans tout le foie et que par suite on doit regarder cette glande comme unité organique. Külz a pris différents fragments d'un foie de deux chiens et déterminé par la méthode de Brücke-Külz, les proportions de glycogène de ces divers fragments: sur quatre fragments qu'il avait et qui pesaient de 32 à 21 grammes, il obtient les chiffres suivants: glycogène pour cent de foie frais, 5,18 — 5,05 — 5 — 4,96 pour le premier chien; pour le deuxième sur trois fragments pesant de 33 à 29 grammes il obtient: 2,45 — 2,25 — 2,19 de glycogène pour cent.

Cramer répéta l'expérience sur un lapin: pour trois fragments ils obtient les chiffres suivants pour 100 grammes de foie: 0,9038 — 0,9528 — 0,9438. Bien que le fait ne soit pas déterminé d'une façon très certaine par ces expériences, on peut néanmoins conclure, suivant l'avis de Külz, que le « glycogène paraît être contenu à peu près en même proportion dans les différentes parties du foie. »

Le foie tout entier constitue donc une réserve intracellulaire de glycogène où cette matière est en

quelque sorte « une image de coagulation d'une substance protéique sur laquelle est fixé le glycogène. Le glycogène imprègne diffusément tout le cytoplasme et n'est pas localisé sur certaines formations, ni dissout dans le contenu de certaines vacuoles. Le glycogène n'apparaît localisé en masses ou grains qu'après coagulation de la cellule » (Policard).

4° Le cycle du glycogène hépatique.

Pendant que toutes les autres substances cellulaires existent dans la cellule en proportions déterminées, le glycogène, comme d'ailleurs les graisses, est capable de diminuer et d'augmenter avec une grande rapidité: un excès d'alimentation le fait s'accumuler, un travail musculaire ou inversement une inanition le font diminuer.

1° *Origine du glycogène hépatique.*

Le glycogène du foie reconnaît classiquement plusieurs origines:

a) On sait que Otto, chez un coq de 1.728 grammes, soumis pendant cinq jours à un jeûne absolu, puis recevant 5 grammes de glucose pur et sacrifié sept heures plus tard, retrouve dans le foie, 5 gr. 37 de glycogène, alors qu'un animal témoin fournit pour tout le corps 2 gr. 13 en plus. Il s'est donc fait du glycogène hépatique au dépens du glucose ingéré. En tenant compte de tout le glycogène de l'organisme et de l'azote excrété, on est amené à penser qu'une partie au moins de ce glycogène ne peut provenir que du glucose ingéré.

D'autres corps voisins des sucres, tels que la manite, la dulcité, la quercite, l'inosite, la glycérine, le glycol propiléniqne ou même des sucres tels que le galactose et le lactose seraient aussi producteurs de glycogène. Pflüger, nourrissant des chiens à jeun depuis six jours avec de la viande et de grandes quantités de lévulose, ne trouve dans le foie de ces animaux que le glycogène droit ordinaire; il pense à une isomérisation du lévulose, puis à une polymérisation du glucose obtenu.

Moschini, récemment, a repris cette question et a montré les faits suivants:

« 1° Il est possible d'injecter dans les sacs lymphatiques de la grenouille des doses répétées de sucre. Dans les cas d'injection de glucose, le pourcentage de glycogène augmente d'une façon considérable et peut atteindre le taux de 25 %.

2° Le lévulose et le galactose en injection font augmenter le glycogène de la même façon que le glucose, cependant, après quinze jours d'injection au galactose, le taux de glycogène hépatique commence à diminuer.

3° Parmi les disaccharides, le maltose et le saccharose n'augmentent que légèrement après de nombreuses injections le taux glycogénique.

4° Le fait que le maltose injecté aux mêmes doses que le glucose produit toujours une moindre augmentation de glycogène, porte à admettre, conformément à l'opinion de Pringshein, que le glucose pour former du glycogène ne passe pas par le stade maltose. »

Toutes ces notions paraissent d'ailleurs discuta-

bles. Les résultats expérimentaux sont la plupart du temps irréguliers. C'est ce qui a amené Rathery et M^{me} S. Gibert et Y. Laurent aux conclusions suivantes :

« 1° Le foie peut fabriquer du glycogène comme l'avait vu Cl. Bernard, comme l'ont confirmé les recherches de Luchsinger, de Brodie et Grube, au dépens surtout des glucides. Nous avons pu, nous-mêmes, par injection intra-duodénale de glucose, charger le foie en glycogène. Mais cette formation de glycogène ne résume pas à elle seule toute la mise en réserve glucidique du foie. Le glucose, les glucides doivent être mis en réserve dans le foie sous d'autres formes. En effet, l'augmentation du glycogène, après l'injection intra-duodénale de glucose, est inconstante et ne suffirait pas à elle seule à rendre compte de la quantité de glucide retenue par l'organe.

Il ne suffirait pas de donner du glucose à un animal pour voir son glycogène hépatique augmenter certainement. Mac Leode, Slaub et Fröhlich avaient déjà vu que si l'on donne du sucre à un animal normal, la teneur en glycogène de son foie peut rester égale ou diminuer ou augmenter.

2° Le foie fabrique du sucre, mais cette sécrétion de sucre par le foie n'est pas due à la transformation du glycogène. Cette dernière intervient peut être pour une part qui ne doit être que légère. Il existe certainement d'autres sources du sucre sécrété par le foie. Le foie sans glycogène continue à fabriquer intensément du sucre. »

b) On peut se demander si du glycogène peut être

produit à partir des protéides. Un certain nombre d'expériences paraissait devoir permettre de l'affirmer. Une critique sévère de ces expériences, critique exercée par Pflüger, n'a laissé qu'un doute : une partie des protéines employées n'était pas pure et entraînait dans leur molécule des fragments glucidiques.

Récemment, en 1938, Richard Stöhr a montré que certains acides aminés, après ingestion, sont capables de produire du glycogène hépatique : tels seraient les acides aminés suivants : alanine d et d-l, cystine l, arginine, cystéine l, acide aspartique, acide glutamique ; au contraire, des résultats contradictoires ont été donnés par le glycocholle, la proline et l'oxyproline, l'acide aminocaproïque ; et des résultats certainement négatifs ont été donnés par la sérine, l'ornithine et acide aminobutyrique.

c) On peut se demander si le foie est capable de faire du glycogène à partir des lipides ingérés. Il convient de citer d'abord une ancienne mais curieuse expérience de Richard et Dégrez : ayant soumis des chiens, placés dans une enceinte chaude, à un jeûne de deux à quatre jours, ces auteurs ont observé que de six à onze heures après une ingestion de graisse, alors que le glycogène musculaire augmente, le glycogène hépatique continue à diminuer.

Eckstein, d'une part en 1933, Deuil, Butts, Hallman, d'autre part en 1935, ont montré que des acides gras impairs, tels que l'acide propionique, valériannique, heptanoïque, nonoïque donnent des quantités de glycogène hépatique assez importantes, alors que

des acides pairs tels que l'acide diacétique, butyrique, caproïque, caprylique ne donnent pas des quantités pratiquement intéressantes de glycogène.

2° Evolution du glycogène hépatique.

La transformation de glycogène en glucose est l'œuvre d'une diastase: l'amylase hépatique. Wittich a montré qu'un foie débarrassé de sang par lavage, puis durci par l'alcool, ou un foie lavé cède à la glycérine une diastase amylolytique: il s'agit donc bien d'une diastase qui ne provient pas du sang, mais qui appartient au foie.

D'autre part le foie d'un lapin qui a reçu quelques heures auparavant un repas de sucre est réduit en purée et divisé en deux portions. La première est additionnée d'eau chloroformée qui arrête toute vie cellulaire ou bactérienne; la deuxième est mise à bouillir puis est additionnée du même volume d'eau chloroformée. Après un séjour de 68 heures à l'étuve, on trouve dans la première beaucoup de sucre et peu de glycogène; dans la deuxième, beaucoup de glycogène et peu de sucre (Salkowsky).

Il existe dans le foie une amylase à laquelle semble partiellement lié le sort du glycogène hépatique. Glock a montré que l'hydrolyse du glycogène par des extraits acétoniques et desséchés de foie de rat, de lapin, de chat, de porc à pH 6,4 était actif sur le glycogène; celui du rat était le plus actif alors que ceux du chat et du lapin ne possédaient pratiquement pas d'activité. Dans ceux du foie de porc seulement la transformation en glucose était quantitative; dans le

cas du chat, du rat et du lapin, le maltose était le seul produit final. Les enzymes du chat et du rat ont d'ailleurs une action réversible.

En résumé ce cycle se ramène à un dépôt qui semble pouvoir résulter non seulement de la polymérisation du glucose alimentaire, mais de la transformation d'un certain nombre de petites molécules provenant du catabolisme des lipides et des protides.

Son évolution sous l'action de l'amylase paraît encore varier suivant l'espèce et ce problème pourtant si classique de la réserve hépatique en glycogène semble bien présenter encore plus d'une inconnue.

5° Influence des glandes endocrines sur le glycogène hépatique.

On ne s'étonnera pas, connaissant le rôle considérable des glandes endocrines sur le chimisme général, de leur trouver une influence de tout premier plan sur le glycogène hépatique. Bien entendu il convient de les étudier séparément.

A) En premier lieu il paraît normal d'envisager la plus importante d'entre elles pour le sujet qui nous intéresse : la sécrétion pancréatique. Il s'agit d'un sujet extrêmement vaste et nous ne pouvons classer ici que les principales idées directrices qui sont la plupart du temps d'ailleurs classiques :

1° Dans le diabète humain on a constaté que le foie est particulièrement pauvre en glycogène (azoamylie de Lépine). Cette constatation a été faite à l'autopsie,

mais aussi par des prélèvements sur le foie, de trois individus: un sujet sain, un peu alcoolique, et deux diabétiques. La purée hépatique aspirée par l'instrument ne contenait pas de glycogène chez l'un des deux malades et chez l'autre elle en renfermait beaucoup moins que chez l'individu bien portant. Les trois sujets avaient reçu un repas riche en amylacés (Ehrlich).

2° On a vérifié le même fait sur un chien dépancréaté dont le foie ne contient que des traces de glycogène, malgré une alimentation copieuse (Von Mering et Minkowski, Hédon).

3° L'injection d'insuline réalise sur les dépôts glycogéniques du foie des résultats en apparence contradictoires, les résultats apportés par les auteurs étant extrêmement variables.

Il faut pourtant distinguer: a) les animaux normaux chez lesquels l'insuline produit le plus souvent une diminution du glycogène hépatique (Kühn, Bohr et Babkin); b) chez les animaux ayant reçu de grosses doses de sucre les résultats sont variables suivant la quantité d'insuline injectée: Collazo, Händel et Rubino injectant des doses modérées l'ont vu augmenter. Dudley et Marrian injectant des doses beaucoup plus fortes produisant les convulsions l'ont vu disparaître; c) chez l'animal dépancréaté, E. Hédon utilisant des insulines commerciales impures contenant de la vagotonine a vu le glycogène du foie augmenter sous l'action de l'injection insulinique. L. Hédon et Loubatières en 1935 ont montré qu'une insuline dé-

pourvue d'action vagotonisante est capable de provoquer le dépôt d'une quantité notable de glycogène dans le foie de chien totalement dépancréaté.

Au total de ces expériences, et nous n'avons cité que les principales, mais qui sont extrêmement nombreuses, de cet ensemble d'étude dont nous ne rapportons qu'un schéma, nous pourrions pouvoir conclure que l'insuline joue tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, réalisant un équilibre entre ces deux directions :

Glycogène de réserve $\longleftrightarrow$ glucose utilisé.

La quantité de glucose utilisée qui dépend essentiellement de l'insuline peut permettre une mise en réserve si elle est faible, ou au contraire une disparition complète du dépôt glycogénique si elle est trop forte.

B) Dès 1891, Falkenberg constate une relation entre la thyroïde et le métabolisme glucidique: la thyroïdectomie chez le chien détermine de la glycosurie qui n'est que transitoire. D'autre part, en 1867, Dumont-Pallier signale la coexistence du goitre exophtalmique avec le diabète sucré. Ces deux premières observations ont été le point de départ de nombreuses recherches: nous ne tiendrons compte ici que de celles qui ont porté soit sur l'animal normal, soit sur l'animal privé seulement de la thyroïde.

a) A notre connaissance, l'effet de la thyroïdectomie pure sur la réserve glycogénique n'a pas encore été recherché.

b) Par contre les expériences relatives à l'action

de l'ingestion des dérivés thyroïdiens sur l'animal normal sont nombreuses. L'administration quotidienne pendant deux à huit jours d'un tiers de lobe de thyroïde fraîche de mouton abaisse notablement le taux glycogénique du foie de rat nourri de pain et de lait (Cramer et Krause), le minimum de la teneur en glycogène se trouvant vers les troisième ou cinquième heures après le repas. Chez le chat, l'ingestion d'un lobe par jour pendant deux jours de thyroïde fraîche de mouton fait disparaître le glycogène hépatique; mais dans cette espèce le foie est encore riche en glycogène après dix-huit heures de jeûne. Différents auteurs, parmi lesquels Asher, Kobori, Cramer et Mac Call, ont confirmé ces faits en montrant l'existence d'une corrélation entre une augmentation de la teneur en iode de thyroïde (ce qui est considéré comme un signe d'hyperactivité glandulaire) et une diminution du glycogène hépatique. Enfin il paraît évident que le taux du glycogène hépatique reprend sa valeur normale deux ou trois jours après cessation de l'administration de thyroïde. La mobilisation du glycogène hépatique n'est donc pas due à l'état d'inanition relative provoquée par l'hyperthyroïdisation se traduisant par une perte de poids notable (Kuriyana). L'acidose d'hyperthyroïdisation n'est pas non plus cause de cette mobilisation puisque l'addition supplémentaire de bicarbonate de soude ne donne aucune variation dans ce sens (Kuriyana).

L'hyperthyroïdisation agirait surtout sur la fonction glycogénique du foie (Cramer). Cependant des rats hyperthyroïdisés recevant des graisses restent

capables de faire des réserves glycogéniques bien qu'ils en soient incapables avec un régime de glucides (Abelin, Goldener et Kobori).

Signalons enfin que la thyroxine est active par injection chez la souris (Romeis), chez le rat, le cobaye et le lapin (Abderhalder et Wertheimer). La dose de thyroxine efficace serait beaucoup plus élevée chez les animaux jeunes que chez les adultes.

C) L'action de l'hypophyse sur le glycogène hépatique a été étudiée récemment en 1937 par Houssay, Biassotti et Dambrosi.

Ces auteurs ont montré que chez les animaux sans hypophyse il y a tendance à la chute du glycogène hépatique; mais on peut le trouver normal s'ils sont bien alimentés. La glycogénolyse est rapide pendant le jeûne; pendant l'action de l'insuline et de l'adrénaline la diminution du glycogène est le plus souvent moins rapide. Chez les hypophysoprivés sans pancréas on trouve souvent des chiffres élevés de glycogène. L'extrait antérophypophysaire, quand il produit de l'hyperglycémie supérieure à 1,8 pour mille augmente le glycogène hépatique chez le chien; quand il n'a pas d'hyperglycémie, le glycogène diminue.

D) Hermann, enfin, en 1937, recherche l'action sur le foie des préparations hormonales de folliculine et l'influence de l'acide ascorbique sur ce même organe.

1° Il remarque qu'en pratiquant quotidiennement sur des cobayes une injection sous-cutanée de folliculine (10.000 B. E. Progynon), la teneur du foie en glycogène augmente de façon appréciable après avoir;

au début de l'expérience, légèrement diminué pendant six jours.

2° Il constate que, par injection d'une solution de préparation hormonale (*Oleum pedum tauri*), les mêmes modifications se produisent, avec la même diminution au début de l'expérience. Cependant dans ce cas, l'augmentation du taux de glycogène est plus lente à se manifester et elle paraît moins importante que chez les animaux traités avec l'injection de « Progynon ».

3° Quant à l'acide ascorbique, il donne une augmentation considérable de la teneur en glycogène des foies de cobayes; l'auteur l'avait administré en injections sous-cutanées à raison de 50 mgr. par dose. Nous avons constaté nous-mêmes dans un des chapitres suivants que l'acide ascorbique faisait subir au glycogène hépatique des lapins un même accroissement.

C. — Le glycogène du muscle.

L'étude du glycogène musculaire est intimement liée à celle du catabolisme des glucides. Le catabolisme des glucides comprend deux phases: une phase anaérobie, fermentative, partant du glycogène aboutit à l'acide lactique. Une phase oxydative où une partie de cet acide lactique donne de l'anhydride carbonique et de l'eau, alors qu'une autre portion, plus importante, aboutit à la restauration de la molécule de glycogène.

La phase anaérobie comporte une dégradation du glycogène vers l'acide lactique. Pour se dégrader, le glycogène se copule d'abord avec l'acide phosphorique et, c'est pour la presque totalité du cycle, des composés phosphorés qui se modifient. Si on laisse de côté les remaniements intramoléculaires, il reste divers types d'opérations qui nécessitent des interventions extérieures.

1° La phosphorylation et la déphosphorylation.

Deux systèmes azotés qui travaillent en symbiose avec le catabolisme des sucres permettent de le réaliser.

a) Le système adénosine triphosphorique $\rightleftharpoons$ acide adénylique. L'acide adénylique est le 9 furanoriboside de l'adénine estérifiée en position 5 du ribose par l'acide phosphorique. Par phosphorylation il donne l'acide adénosine triphosphorique.

b) Le système créatine $\rightleftharpoons$ phosphocréatine.

Seule la période initiale et terminale de ce cycle nous intéresse.

Nous traiterons succinctement trois sujets :

- 1° De l'accumulation du glycogène dans le muscle.
- 2° De sa phosphorylation.
- 3° La resynthèse du glycogène.

1° Du glycogène musculaire.

Il semble bien que le glycogène musculaire soit surtout formé aux dépens du glucose circulant. Il ne subit pas comme le glycogène hépatique les influences

alimentaires immédiates et varie peut-être moins que lui sous l'action des ingestions de molécules non glucidiques. La formation de réserve de glycogène dans la musculature paraît indépendante du foie puisque l'hépatectomie ne l'empêche pas chez le chien (Mukovitz, Maun, Bollmann). C'est ainsi que Stöhr a montré que le glycogène ne subit aucune influence sous l'action de l'ingestion des différents acides aminés suivants : d — Alanine, d, 1 — Alanine, 1 — cystine, 1 — cystéine, arginine, asparagine, glutamine, glycocholle, proline, oxyproline, d, 1 — aminocaproïque, d, 1 — sérine, acide aminobutyrique, ornithine. Cependant les lipides semblent enrichir particulièrement le muscle en glycogène. Ayant donné à des chiens, préalablement maintenus à jeûn pendant 2 à 4 jours, de grandes quantités de graisse pendant 20 à 72 heures (jusqu'à 1.100 grammes en 72 heures), Ch. Bouchard et Desgrez ont constaté que, de six à onze heures après l'ingestion de la graisse, le poids de l'animal cesse de diminuer, puis se met à augmenter et que la quantité de glycogène que l'on trouve dans les muscles est de beaucoup supérieure à celle que fournissent les muscles d'animaux témoins (3 gr. 26 contre 1 gr. 73), mais que malgré l'ingestion de graisse le foie avait continué à perdre de son glycogène, comme si l'inanition avait été maintenue.

Le glycogène est particulièrement abondant dans les muscles du fœtus et du nouveau-né. Il fait défaut ou n'existe qu'à l'état de traces dans le cœur, où, sans doute, il est détruit au fur et à mesure de sa production par l'activité incessante du myocarde. Dans le

muscle lisse du *Pecten irradians*, le glycogène est à la dose de 2,43 — 1,98 %.

Otto Nasse cherche à savoir si la teneur des divers muscles en glycogène, chez le même individu, est identique ou non. En s'appuyant sur des méthodes de dosage, il constate qu'il y a de fortes différences, ainsi qu'il résulte des analyses de Gustave Aldehoff. Le même auteur, à l'aide de la méthode de Brücke-Külz, trouve dans les muscles de deux chevaux les résultats suivants en glycogène % : dans le *Glutaeus maximus* : 2,44 et 0,98 ; dans le *Latissimus dorsi* : 1,29 et 1,34 ; dans l'*Obliquus abdom. ext.* : 1,70 et 0,69 ; enfin, dans le *Biceps brachii* : 1,47 et 1,03.

Chez le chien, Cramer nous donne les taux suivants de glycogène % : dans le *Biceps brachii* : 0,17 ; dans le *Quadriceps femoris* : 0,53 ; chez le lapin, il trouve pour les muscles du dos : 0,41, et pour les adducteurs du membre postérieur : 0,44.

Cramer compare les extrémités droite et gauche des muscles de certains animaux. Pour le lapin, il trouve : dans la moitié gauche, des chiffres variant de 0,03 à 0,6 ; dans la moitié droite, des chiffres variant de 0,03 à 0,46 ; dans la moitié droite, des chiffres variant de 0,02 à 0,49. Pour le chien, il trouve : dans la moitié gauche, des chiffres variant de 0,07 à 0,32 ; dans la moitié droite, des chiffres variant de 0,08 à 0,32. En générale, les différences entre le côté droit et gauche sont faibles et au maximum de 7,7 à 14,3 %, les plus grandes différences s'observant sur des animaux de petite taille.

Cramer a aussi étudié la composition en glycogène

des parties symétriques du corps sur des lapins et des chiens. Chez le lapin, il trouve pour la moitié gauche: 0,14, pour la moitié droite: 0,13; chez le chien, le quadriceps femoris lui donne pour la moitié gauche: 0,61, et pour la moitié droite: 0,53; le biceps brachii, lui, donne pour la moitié gauche: 0,25, et pour la moitié droite: 0,18.

Dans les muscles de nouveau-né, Cramer trouve en glycogène %: chez un premier sujet: 1,85, chez un deuxième: 0,87 et chez un troisième: 1,22.

Nos résultats personnels sont les suivants (% de substance fraîche):

a) en glucose:

Lapin n° 1: 0,189; lapin n° 2: 0,363; lapin n° 3: 0,199; lapin n° 4: 0,436; lapin n° 5: 0,421,

soit une moyenne de 0 gr. 321 %.

b) en glycogène:

Lapin n° 1: 0,176; lapin n° 2: 0,337; lapin n° 3, 0,185; lapin n° 4: 0,405; lapin n° 5: 0,390,

soit une moyenne de 0 gr. 299 %.

2° La phosphorylation du glycogène musculaire.

On peut se demander comment se fait la transformation du glycogène en ester hexose-disphosphorique. Ostern, Guthke et Terzakowec ont récemment répondu en ces termes: « Si l'on fait agir l'acide adénosinetriphosphorique en présence des enzymes musculaires dialysées sur le glycogène, on observe une disparition rapide de deux partenaires avec formation de l'ester hexosemonophosphorique et de l'ester hexose-

diphosphorique; en l'absence de glycogène, il y a seulement une mise en liberté du phosphate minéral ». Comme ils l'ont remarqué, ils considèrent cette transformation comme une mise en liberté du phosphate à partir de l'acide adénosinetriphosphorique, avec liaison ultérieure de ce phosphate au glycogène, d'où formation de l'ester monophosphorique, et transformation de cet ester par une autre molécule d'acide adénosinetriphosphorique en ester diphosphorique. Si cette voie est obligatoire, la formation de l'ester hexosediphosphorique, à partir du glycogène et de l'acide adénosinetriphosphorique devrait être totalement supprimée par la phlorizine : c'est ce que trouvent en effet les auteurs.

On le voit, sous les actions des enzymes musculaires se libère l'acide phosphorique qui trouve deux accepteurs : le glycogène et l'acide hexosemonophosphorique.

3° La resynthèse du glycogène.

En 1930, Meyerhof publia six expériences dans lesquelles il montra que dans le muscle isolé de grenouille se produit une resynthèse du glycogène. Sa méthode et ses résultats sont les suivants : des muscles de grenouille furent amenés à l'état de fatigue par des petits chocs; le glycogène d'un certain nombre fut alors dosé ainsi que leur acide lactique, tandis que les autres étaient tenus dans l'oxygène à 14° pendant 21 à 24 heures, puis étaient analysés de la même manière. Il fallut près de 24 heures pour ramener la

consommation en oxygène d'un gastrocnémien à son taux de base. Pendant le même temps, l'acide lactique diminuait de 256 mmgr. % tandis que le taux de l'oxygène utilisée pendant la même période ne correspondait qu'à 150 mmgr. d'acide lactique %. Ainsi on ne pouvait expliquer ce que devenaient 126 milligrammes % d'acide lactique. On observa cependant une augmentation du glycogène de 118 mmgr. %.

Plus tard, Meyerhof, Lohmann et Meyer montrèrent que le glycogène se produit aussi bien aux dépens de l'acide lactique produit par le muscle qu'aux dépens de l'acide lactique ajouté au liquide de Ringer dans lequel baigne le muscle. Toutefois l'acide lactique naturel lévogyre est plus actif que l'acide dextrogyre. Cette resynthèse du glycogène dans le muscle de la grenouille a été confirmée par Foster et Moyle, Hahn, Fischbach et Niemer, de même que sur les muscles d'un certain nombre d'autres animaux. Lohmann a donné un tableau général de ces résultats dans son livre sur la biochimie des hommes et des animaux (Iéna, 1933). Récemment, en 1937, F. Cori, G. T. Cori et Hegnauer ont montré qu'une large part des hexosemonophosphates qui s'accumulent dans le muscle pendant sa période d'activité, sont reconvertis en glycogène pendant la période de réparation, apparemment sans avoir été convertis en acide lactique.

4° Les influences hormonales.

Il convient d'étudier séparément :

a) L'action du corps thyroïde : l'hyperthyroïdisation, tout au moins dans son début, n'accélère que très peu la glycogénolyse au niveau de la musculature. Mais chez un animal fortement et longuement hyperthyroïdisé, le muscle perd son glycogène (Parhon, Cramer, Abelin et Vuille, Böse). Ainsi, chez le rat à jeun depuis 18 heures, tandis que normalement la teneur du muscle en glycogène est de 0,2 %, elle n'est plus que de 0,03-0,05 % en cours de forte hyperthyroïdisation (Abelin).

D'autre part, lorsque l'hyperthyroïdisation est accompagnée d'un régime riche en graisses, la teneur du muscle en glycogène reste à peu près normale (Abelin).

Dans le cœur, l'injection de 4-6 milligrammes de thyroxine reste sans action sur le glycogène cardiaque du chien (Haendel et Munilia).

b) L'hypophysectomie agit sur le glycogène musculaire, ainsi que l'ont montré Fisher, Russel et Cori. Pour ces auteurs, avec à peu près la même quantité de glycogène, au début d'une période de jeûne, les rats hypophysectomisés perdent plus de glycogène musculaire et ont des quotients respiratoires plus élevés que les rats normaux. Un traitement des rats hypophysectomisés par des extraits de lobes antérieurs de bœuf perdent moins de glycogène et ont un quotient respiratoire restauré, par rapport au taux des animaux normaux.

c) L'extrait de cortico-surrénale agit, d'après Fernandez Foglia, Leloir et Novelli, dans les conditions suivantes : chez les chiens surrénoprivés depuis 48 heures, le glucose injecté dans les veines disparaît lentement, le glycogène musculaire n'augmente pas ; il augmente si on traite les chiens préalablement par l'extrait cortico-surrénal ou par l'insuline ; l'extrait cortico-surrénal à très forte dose permet une certaine augmentation de glycogène musculaire, après l'injection de sucre, chez les chiens dépancréatés depuis 24 heures.

5° Le pancréas agit de la façon suivante :

Le fait primordial est d'abord la disparition presque complète ou même totale du glycogène musculaire des malades diabétiques (Seegen) et des chiens dépancréatés (Cruikshank et Patterson) ; ensuite la possibilité, après traitement insulinique, par les muscles des sujets diabétiques et des animaux dépancréatés, d'accumuler du glycogène comme les sujets normaux.

La sécrétion interne du pancréas agirait dans un sens régulateur, en réfrénant d'abord la formation du glucose à partir du glycogène. Si elle manque, du glucose se forme en excès ; est-elle en excès, la formation du glucose est complètement bloquée, le sucre baisse (Kauffmann et Chauveau).

De Meyer, au contraire des auteurs précédents, fait l'hypothèse d'une action pancréatique sur la synthèse du glycogène à partir du glucose. Avec lui, Dudley et

Marrian montrent que l'insuline viderait de leur glycogène les muscles chez l'animal normal insulinisé. Mac Cornick et MacLeod rapportent à l'hyperexcitabilité musculaire cet appauvrissement en glycogène de l'animal insulinisé. Magnus Lévy fait remarquer qu'une semblable recherche ne devrait pas porter sur des animaux à jeun.

Seul Babkin dit avoir observé une diminution du glycogène musculaire chez des animaux après ingestion ou injection de sucres.

En somme l'insuline abaisserait le taux du sucre libre à partir duquel la formation de glycogène est possible.

Quoi qu'il en soit, la question de l'action du pancréas ou plus spécialement de l'insuline sur la formation ou la destruction du glycogène musculaire est loin d'être résolue à l'heure actuelle.

On peut dire qu'à jeun l'insuline se conduirait comme un activateur excitant la diastase glycogénique. Après un repas copieux, au contraire, elle se conduirait comme un activateur excitant la synthèse du glycogène. Etant donné ce que l'on sait de la réversibilité des actions diastasiques, le pancréas agirait en somme en orientant le fonctionnement de la diastase, soit dans le sens de l'hydrolyse, soit dans le sens de la synthèse » (Wohlgemuth et Koga).

L'action de la sécrétion interne du pancréas sur la mise en réserve du glycogène, et peut-être sur la glycogénolyse, semble prouvée. Mais rien ne permet d'affirmer que cette action soit exclusive, ni même qu'elle soit la plus importante.

CHAPITRE II

LE FER DU MUSCLE ET DU FOIE

Etude des animaux témoins

Nous ne nous étendrons nullement sur le fer des tissus. Ce sujet a été traité dans le même laboratoire par M. Héry, dans sa thèse de pharmacie (Lyon, 1938).

Nous rappelons seulement qu'à côté du fer anorganique il existe dans les tissus un fer organique dont la plus grosse partie est représentée par la molécule du « cytochrome » de Keilin. Ce fer organique est sans doute l'agent principal de l'activation de l'oxygène au niveau des tissus.

Nous nous contenterons de rapporter ici les chiffres obtenus sur les témoins, chiffres qui peuvent servir de base à l'établissement d'une moyenne physiologique et que nous utiliserons dans les chapitres ultérieurs comme élément de comparaison.

La technique que nous avons utilisée est celle qui est décrite dans la thèse de M. Héry.

Lapins témoins. Résultats personnels.

Nous avons obtenu les résultats suivants exprimés en gramme de fer pour mille de substance fraîche.

DANS LE FOIE

Pour le fer total :

Lapin n° 1: 0 gr. 27; lapin n° 2: 0 gr. 32; lapin n° 3: 0 gr. 37; lapin n° 4: 0 gr. 367; lapin n° 5: 0 gr. 264; lapin n° 6: 0 gr. 949; lapin n° 7: 0 gr. 354; lapin n° 8: 0 gr. 565; lapin n° 9: 0 gr. 40; lapin n° 10: 0 gr. 19; lapin n° 11: 0 gr. 49,

soit une moyenne de 0 gr. 413 °/°°.

Pour le fer anorganique :

Pour cet élément, il nous a été impossible d'effectuer un dosage pour chaque animal, en raison de la masse relativement faible des foies de lapin et en raison de la prise d'essai assez forte (5 gr. de foie desséché) exigée par notre méthode.

Lapin n° 7: 0 gr. 198; lapin n° 8: 0 gr. 160; lapin n° 9: 0 gr. 239; lapin n° 11: 0 gr. 306,

soit une moyenne de 0 gr. 226 °/°°.

Pour le fer organique :

Lapin n° 7: 0 gr. 156; lapin n° 8: 0 gr. 405; lapin n° 9: 0 gr. 161; lapin n° 11: 0 gr. 184,

soit une moyenne de 0 gr. 226 °/°°.

DANS LE MUSCLE

Pour le fer total :

Lapin n° 1: 0 gr. 160; lapin n° 2: 0 gr. 025; lapin n° 3: 0 gr. 058; lapin n° 4: 0 gr. 039; lapin n° 5:

0 gr. 057; lapin n° 6: 0 gr. 180; lapin n° 7: 0 gr. 160;
lapin n° 8: 0 gr. 222; lapin n° 9: 0 gr. 070; lapin n° 10:
0 gr. 231; lapin n° 11: 0 gr. 040; lapin n° 12: 0 gr. 042;
lapin n° 13: 0 gr. 035; lapin n° 14: 0 gr. 030; lapin
n° 15: 0 gr. 037; lapin n° 16: 0 gr. 40,
soit une moyenne de 0 gr. 089 °/°°.

Pour le fer anorganique :

Lapin n° 11: 0 gr. 015; lapin n° 12: 0 gr. 011; lapin
n° 14: 0 gr. 018,
soit une moyenne de 0 gr. 015 °/°°.

Pour le fer organique :

Lapin n° 11: 0 gr. 025; lapin n° 12: 0 gr. 031; lapin
n° 14: 0 gr. 012,
soit une moyenne de 0 gr. 023 °/°°.

CHAPITRE III

ACTION DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR LE GLYCOGÈNE ET LE FER DU MUSCLE ET DU FOIE. RÉSULTATS PERSONNELS.

Dans le laboratoire où nous travaillons, afin d'éclaircir le problème des oxydo-réductions, l'action de l'acide ascorbique est systématiquement étudiée sur différents tissus. Les résultats obtenus sont jusqu'à présent au nombre de trois :

1° Etudiant l'action de l'acide ascorbique sur la respiration des globules rouges nucléés d'oies au moyen de l'appareil de Warburg, il fut montré que cette respiration est nettement augmentée (Thèse en pharmacie de M^{re} Petel, puis Thèse en pharmacie de Jurain).

2° Etudiant l'action de l'acide ascorbique sur des globules rouges anucléés de lapin et d'homme, il fut montré que ces tissus fixaient de l'oxygène en présence de cet acide : c'est une action chimique directe.

3° Etudiant les os d'animaux ayant reçu de grosses doses d'acide ascorbique, il fut montré que ces os subissaient une dégénérescence graisseuse avec perte de substances minérales (Thèse en pharmacie de Trintignac).

Pour continuer le cycle d'étude sur l'acide ascorbique, nous avons recherché l'action de cet acide sur le foie et les muscles.

Nos expériences ont porté sur des lapins auxquels nous avons injecté par voie sous-cutanée, pendant un mois, une dose journalière de 2 centimètres cubes d'acide ascorbique « Hoffmann-La Roche ».

1° Etude du glycogène.

Nous avons obtenu les résultats suivants, exprimés en grammes pour cent de substance fraîche :

1° DANS LE FOIE

a) en glucose :

Lapin n° 1: 0 gr. 399; lapin n° 2: 1 gr. 045; lapin n° 3: 0 gr. 715; lapin n° 4: 0 gr. 810,
soit une moyenne de 0 gr. 742 %.

b) en glycogène :

Lapin n° 1: 0 gr. 370; lapin n° 2: 0 gr. 968; lapin n° 3: 0 gr. 649; lapin n° 4: 0 gr. 750,
soit une moyenne de 0 gr. 684 %.

2° DANS LE MUSCLE

a) en glucose :

Lapin n° 1: 0 gr. 398; lapin n° 2: 0 gr. 297; lapin n° 3: 0 gr. 312; lapin n° 4: 0 gr. 552,
soit une moyenne de 0 gr. 390 %.

b) en glycogène :

Lapin n° 1: 0 gr. 369; lapin n° 2: 0 gr. 276; lapin n° 3: 0 gr. 289; lapin n° 4: 0 gr. 511,
soit une moyenne de 0 gr. 361 %.

2° Etude du fer.

Nous avons obtenu les résultats suivants, exprimés en grammes pour mille de substance fraîche :

DANS LE FOIE

a) *pour le fer total :*

Lapin n° 1: 0 gr. 280; lapin n° 2: 0 gr. 340; lapin n° 3: 0 gr. 320; lapin n° 4: 0 gr. 446; lapin n° 5: 0 gr. 458; lapin n° 6: 0 gr. 450; lapin n° 7: 0 gr. 490.
soit une moyenne de 0 gr. 398 °/°.

b) *pour le fer anorganique :*

Pour cet élément, il nous a été impossible d'effectuer un dosage pour chaque animal, en raison de la masse relativement faible des foies de lapin et en raison de la prise d'essai assez forte (5 gr. de foie desséché) exigée par notre méthode.

Lapin n° 1: 0 gr. 186; lapin n° 5: 0 gr. 286; lapin n° 6: 0 gr. 212; lapin n° 7: 0 gr. 340.
soit une moyenne de 0 gr. 256 °/°.

c) *pour le fer organique :*

Lapin n° 1: 0 gr. 094; lapin n° 5: 0 gr. 172; lapin n° 6: 0 gr. 238; lapin n° 7: 0 gr. 150,
soit une moyenne de 0 gr. 164 °/°.

2° DANS LE MUSCLE

a) *pour le fer total :*

Lapin n° 1: 0 gr. 012; lapin n° 2: 0 gr. 044; lapin n° 3: 0 gr. 029; lapin n° 4: 0 gr. 012; lapin n° 5: 0 gr. 037; lapin n° 6: 0 gr. 013; lapin n° 7: 0 gr. 031, soit une moyenne de 0 gr. 026 °/°.

b) *pour le fer anorganique :*

Lapin n° 1. 0 gr. 006; lapin n° 2: 0 gr. 014; lapin n° 3: 0 gr. 008; lapin n° 4: 0 gr. 008; lapin n° 5: 0 gr. 021; lapin n° 6: 0 gr. 010; lapin n° 7: 0 gr. 015, soit une moyenne de 0 gr. 012 °/°.

c) *pour le fer organique :*

Lapin n° 1: 0 gr. 006; lapin n° 2: 0 gr. 030; lapin n° 3: 0 gr. 021; lapin n° 4: 0 gr. 004; lapin n° 5: 0 gr. 016; lapin n° 6: 0 gr. 003; lapin n° 7: 0 gr. 016, soit une moyenne de 0 gr. 014 °/°.

3° **Interprétation des résultats.**

L'interprétation des résultats par rapport aux animaux témoins est la suivante :

1° POUR LE GLYCOGÈNE

a) *Dans le foie :*

On note une augmentation de 21 %.

b) *Dans le muscle :*

On note une augmentation de 20 %.

2° POUR LE FER

a) *Dans le foie :*

Le fer total donne une diminution de 3 %;

Le fer anorganique donne une augmentation de 12 % ;

Le fer organique donne une diminution de 27 %.

b) *Dans le muscle :*

Le fer total donne une diminution de 72 % ;

Le fer anorganique donne une diminution de 20 % ;

Le fer organique donne une diminution de 38 %.

En résumé : 1° *Dans le foie :*

a) Le glycogène est augmenté. Ce résultat est conforme à celui donné par Hermann l'année dernière, qui avait opéré dans les mêmes conditions que nous.

b) Le fer total est abaissé, le fer organique est lui aussi abaissé, alors que le fer anorganique est augmenté. Il semble, que cette augmentation des réserves, et que cette diminution du fer organique active sur les oxydations, soient autant de stigmates d'un ralentissement des oxydations intrahépatiques.

2° *Dans le muscle :*

a) Le glycogène musculaire est augmenté.

b) Le fer total du muscle est diminué, ainsi que le fer anorganique et organique. Il semble résulter de tout cela qu'au niveau du muscle les échanges et particulièrement les oxydations soient diminués.

On peut donc rapprocher ce que nous voyons au niveau du foie et du muscle de ce que Trintignac avait observé au niveau de l'os.

Ces faits s'opposent aux observations de M^{me} Petel et de Jurain. Il ne faut pas oublier que l'acide ascorbique est un oxydo-réducteur capable de se transfor-

mer très rapidement, et l'on peut penser que la forme qu'il prend *in vitro* n'est pas la même que celle qu'il adopte après son passage dans l'organisme.

Cette action de l'acide ascorbique sur le fer est à rapprocher de l'observation de Mac Ferlane. Cet auteur ayant pris une solution de lécithovitelline tamponnée à pH 7,4, l'additionna d' $\alpha\alpha'$ dipyridil qui donne une réaction colorée avec les sels ferreux. Il ajouta de l'acide ascorbique et il observa une coloration très nette, indiquant que des quantités importantes de fer avaient été réduites en quelques heures. Nous pensons que nos expériences chez l'animal réalisent *in vivo* ce que Mac Ferlane avait obtenu *in vitro*.

CHAPITRE IV

ROLE DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN TOTAL SUR LE GLYCOGÈNE ET LE FER DANS LE FOIE ET DANS LE MUSCLE.

L'action des extraits thyroïdiens, liée au problème de l'oxydo-réduction, a déjà été étudiée dans ce laboratoire, et l'on a vu :

que la thyroxine est inactive *in vitro* sur la respiration des globules rouges ; que le sérum d'animal ayant reçu de l'extrait thyroïdien n'a pas d'effet respiratoire particulier sur ces mêmes globules ; que le sérum de sujet basedowien n'agit pas spécialement sur la respiration de ces globules (Thèse en pharmacie de Jurain).

Pour continuer ce type d'étude, nous avons pratiqué les expériences suivantes sur des lapins : ceux-ci recevaient pendant trente jours, par voie sous-cutanée, une injection journalière de 4 centimètres cubes d'un extrait thyroïdien total « Choay », correspondant à 0 gr. 40 de l'extrait sec.

1° Etude du glycogène.

Nous avons obtenu les résultats suivants, exprimés en grammes pour cent de substance fraîche :

1° DANS LE FOIE.

a) en glucose :

Lapin n° 1: 1 gr. 143; lapin n° 2: 0 gr. 747; lapin n° 3: 0 gr. 524; lapin n° 4: 1 gr. 013; lapin n° 5: 0 gr. 695,

soit une moyenne de 0 gr. 825 %.

b) en glycogène :

Lapin n° 1: 1 gr. 060; lapin n° 2: 0 gr. 693; lapin n° 3: 0 gr. 486; lapin n° 4: 0 gr. 939; lapin n° 5: 0 gr. 469,

soit une moyenne de 0 gr. 764 %.

2° DANS LE MUSCLE

a) en glucose :

Lapin n° 1: 0 gr. 398; lapin n° 2: 0 gr. 682; lapin n° 3: 0 gr. 304; lapin n° 4: 0 gr. 362; lapin n° 5: 0 gr. 469.

soit une moyenne de 0 gr. 443 %.

b) en glycogène :

Lapin n° 1: 0 gr. 370; lapin n° 2: 0 gr. 632; lapin n° 3: 0 gr. 282; lapin n° 4: 0 gr. 335; lapin n° 5: 0 gr. 435,

soit une moyenne de 0 gr. 411 %.

2° Etude du fer.

Nous avons obtenu les résultats suivants, exprimés en gramme pour mille de substance fraîche :

1° DANS LE FOIE

a) *pour le fer total :*

Lapin n° 1: 1 gr. 038; lapin n° 2: 0 gr. 391; lapin n° 3: 0 gr. 372; lapin n° 4: 0 gr. 789; lapin n° 5: 0 gr. 610,

soit une moyenne de 0 gr. 640 °/°°.

b) *pour le fer anorganique :*

Pour les mêmes raisons que précédemment, nous n'avons pu faire un dosage sur chaque animal.

Lapin n° 2: 0 gr. 284; lapin n° 4: 0 gr. 480; lapin n° 5: 0 gr. 290,

soit une moyenne de 0 gr. 351 °/°°.

c) *pour le fer organique :*

Lapin n° 2: 0 gr. 107; lapin n° 4: 0 gr. 309; lapin n° 5: 0 gr. 320,

soit une moyenne de 0 gr. 245 °/°°.

2° DANS LE MUSCLE

a) *pour le fer total :*

Lapin n° 1: 0 gr. 052; lapin n° 2: 0 gr. 027; lapin n° 3: 0 gr. 044; lapin n° 4: 0 gr. 056; lapin n° 5: 0 gr. 040,

soit une moyenne de 0 gr. 044 °/°°.

b) *pour le fer anorganique :*

Lapin n° 1: 0 gr. 030; lapin n° 2: 0 gr. 012; lapin n° 3: 0 gr. 014; lapin n° 5: 0 gr. 025,

soit une moyenne de 0 gr. 020 °/°°.

c) *pour le fer organique :*

Lapin n° 1: 0 gr. 008; lapin n° 2: 0 gr. 015; lapin n° 3: 0 gr. 030; lapin n° 5: 0 gr. 015,

soit une moyenne de 0 gr. 017 °/°°.

3° Interprétation des résultats.

1° POUR LE GLYCOGÈNE

a) *Dans le foie :*

On note une augmentation de 40 % ;

b) *Dans le muscle :*

On note une augmentation de 38,6 %.

2° POUR LE FER

a) *Dans le foie :*

Le fer total donne une augmentation de 54 % ;

Le fer anorganique donne une augmentation de 55 % ;

Le fer organique donne une augmentation de 8 % ;

b) *Dans le muscle :*

Le fer total donne une diminution de 50 % ;

Le fer anorganique donne une augmentation de 33 % ;

Le fer organique donne une diminution de 25 %.

EN CONCLUSION : 1° On voit que le glycogène hépatique est augmenté par les injections d'extrait thyroïdien. Le fer total est lui aussi augmenté ainsi que ses deux formes organique et anorganique, mais surtout la forme organique.

Nous voyons là, dans l'augmentation massive de la forme anorganique des dépôts formés à la faveur de la fonte musculaire qui accompagne l'injection de ces fortes doses de thyroxine.

L'augmentation du glycogène nous paraît liée à l'utilisation insuffisante des glucides chez l'animal hyperthyroïdé. Nos résultats sont d'ailleurs confor-

mes à ceux de Cramer, Abelin, Goldener et Kobori, qui prouvent l'action de l'hyperthyroïdisation sur la fonction glycogénique du foie et qui ont vu que des rats hyperthyroïdisés restent capables de faire des réserves de glycogène s'ils reçoivent des graisses alors qu'ils en sont incapables avec une nourriture purement glucidique.

2° Au niveau du muscle, nous avons encore une augmentation du glycogène, toujours témoin, pensons-nous, de l'utilisation diminuée des glucides. Par ailleurs on a une diminution du fer total et organique, une augmentation du fer anorganique. On sait que chez l'animal thyroïdisé une modification de métabolisme se produit : celui-ci est augmenté, mais l'utilisation ne porte pas également sur toutes les molécules. Les lipides font d'abord les frais de cet accroissement des oxydations, puis, lorsque la réserve lipidique est à peu près épuisée, ce sont les protides qui sont surtout utilisés. Il en résulte une destruction des molécules azotées, destruction à laquelle doit participer l'hémoglobine musculaire et le cytochrome musculaire. Le fer libéré vient sans doute enrichir pour un temps la réserve organique de ce tissu. C'est à ce phénomène que nous rattachons les faits que nous avons observés.

Il convient de noter que nos animaux avaient subi un abaissement considérable de leur poids (un tiers environ).

CHAPITRE V

ÉTUDE COMPARÉE DE L'INFLUENCE DE CERTAINES EAUX MINÉRALES SUR LE FER HÉMATIQUE, MUSCULAIRE ET HÉPATIQUE.

Application aux anémies par spoliation sanguine.

Des saignées répétées chez le lapin provoquent un certain état d'anémie qui se répare en quelques jours. Nous avons pensé qu'un tel état pouvait constituer un système de référence pour étudier l'action des diverses eaux minérales sur la reconstitution de la réserve en fer et en molécules ferrugineuses de l'organisme.

Chez tous nos animaux traités ou témoins, nous avons étudié les variations du nombre de globules rouges sanguins, du fer hématique, du fer hépatique et du fer musculaire. On peut, dans une approximation grossière, mais suffisante pour le problème qui nous intéresse, estimer que le fer hépatique représente surtout une réserve, que le fer sanguin est en grande partie constitué par de l'hémoglobine chargée

du transport de l'oxygène depuis le poumon jusqu'aux tissus, que le fer musculaire enfin est en grande partie inclus dans les molécules organiques dont le type est fourni par le cytochrome, molécule chargée de transporter l'oxygène inactif apporté par le sang en oxygène actif capable de réaliser immédiatement une combinaison avec l'hydrogène.

Deux types d'eaux minérales sont généralement employés pour le traitement des anémies :

a) Les eaux *ferrugineuses*. Nous avons, dans des publications antérieures, montré que chez l'animal normal, non anémique, elles sont capables d'augmenter non seulement le fer sanguin, mais aussi et surtout le fer hépatique et le fer musculaire dans ses formes libres comme dans ses combinaisons organiques. Absorbées par la bouche, ces eaux minérales semblent bien agir par le mécanisme très simple d'un apport en ions fer.

b) Les eaux *chlorurées-sodiques carbo-gazeuses chaudes* paraissent cliniquement agir aussi dans certaines anémies. Administrées par balnéation, elles provoquent une vaso-dilatation périphérique, renforcée encore chez certaines d'entre elles par la présence de gaz carbonique. Dautrebande a montré qu'il n'existe pas d'action vasculaire locale et que celle-ci se généralise rapidement dans l'organisme et gagne la profondeur des tissus; le phénomène vasculaire ainsi généralisé, provoqué par le bain thermal, semble bien à l'origine de l'activité de ces sources.

Ainsi, pour les deux types d'eaux minérales envi-

sagés, les mécanismes d'action semblent très différents, et il nous paraît intéressant de les comparer.

**1° Etude de l'action de l'eau ferrugineuse de la source
Dominique de Vals-les-Bains.**

Onze lapins ont été étudiés; tous recevaient une même nourriture constituée par un mélange de son et d'avoine. On ajoutait parfois un peu de verdure, mais en très faible quantité. Le tout était bien mélangé et réparti de façon homogène.

Tous ces animaux ont subi trois ponctions intracardiaques enlevant chacune 20 cc. de sang. Ces ponctions étaient répétées tous les quatre jours.

Les animaux ont été divisés en deux lots :

1° Un lot *témoin*, comprenant lui-même une sous-division :

a) Deux animaux (n^{os} 7 et 8) recevaient une injection intrapéritonéale de 40 cc. d'eau ordinaire chaque jour;

b) Trois animaux (n^{os} 9, 10, 11) ne recevaient pas d'injection. Tous les animaux de ce lot recevaient en boisson de l'eau ordinaire à discrétion.

2° Un lot d'animaux *traités*, lui-même divisé en deux groupes :

a) Deux animaux (n^{os} 1 et 2) recevaient chaque jour une injection intrapéritonéale d'eau de la source « Dominique », injection de 40 cc. faite au griffon;

b) Quatre animaux (n^{os} 3, 4, 5 et 6) ne recevaient pas d'injection. Tous les animaux de ce lot ne rece-

vaient en boisson que de l'eau de la source « Dominique », qui était donnée à volonté.

Des examens furent pratiqués :

1° Sur le sang : des numérations des globules eurent lieu immédiatement après la troisième ponction intracardiaque, trois jours après et six jours après.

2° Les animaux furent sacrifiés au sixième jour après la dernière ponction intracardiaque; le foie et les muscles furent prélevés et immédiatement traités dans le but d'un dosage du fer total. Nous avons obtenu les résultats suivants, en collaboration et sous la direction de M. le Professeur Piéry et de MM. Enselman et Le Van Sen :

1° LE LOT TÉMOIN

a) Les lapins n°s 7 et 8, qui ont reçu de l'eau ordinaire ingérée et injectée, nous ont donné :

Pour le N° 7 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :

3.600.000 globules rouges; le troisième jour :

5.208.000 globules rouges.

Pour le fer °/° : du sang à la troisième saignée :

0,385; trois jours après : 0,385;

du foie six jours après : 0,26;

du muscle six jours après : 0,058.

Pour le N° 8 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :

4.090.000 globules rouges; le troisième jour :

4.836.000 globules rouges.

*Pour le fer °/°° : du sang trois jours après : 0,350;
du foie six jours après : 0,27;
du muscle six jours après : 0,198.*

b) Les lapins n^{os} 9, 10 et 11 qui n'ont reçu que de l'eau ingérée, nous ont donné :

Pour le N° 9 :

*Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
4.200.000 globules rouges; le sixième jour :
6.300.000 globules rouges.*

*Pour le fer °/°° : du sang à la troisième saignée :
0,316; six jours après : 0,441;
du foie six jours après : 0,32;
du muscle six jours après : 0,025.*

Pour le N° 10 :

*Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
5.800.000 globules rouges; au sixième jour :
6.200.000 globules rouges.*

*Pour le fer °/°° : dans le sang à la troisième saignée :
0,437;
dans le foie six jours après : 0,37;
dans le muscle six jours après : 0,039.*

Pour le N° 11 :

*Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
4.770.000 globules rouges; le sixième jour :
5.300.000 globules rouges.*

*Pour le fer °/°° : dans le sang à la troisième saignée :
0,402; six jours après : 0,450;
dans le foie six jours après : 0,37;*

dans le muscle six jours après : 0,075 ;
soit une moyenne pour ce lot témoin de :
4.472.000 globules rouges *dans le sang* 7 heures
après la troisième prise ;
5.568.000 globules rouges *dans le sang* de trois à
six jours après.
Pour le fer °/°° : dans le sang à la troisième saignée :
0,385 ; trois à six jours après : 0,406 ;
dans le foie six jours après : 0,353 ;
dans le muscle six jours après : 0,075.

2° LE LOT D'ANIMAUX TRAITÉS

a) Les lapins n^{os} 1 et 2 qui ne recevaient que de
l'eau de la source Dominique en ingestion et en injection nous ont donné :

Pour le N^o 1 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
4.960.000 globules rouges ; trois jours après :
6.900.000 globules rouges.
Pour le fer °/°° : dans le sang trois jours après : 0,440 ;
dans le foie six jours après : 0,85 ;
dans le muscle six jours après : 0,295.

Pour le N^o 2 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
3.472.000 globules rouges ; à la troisième saignée :
0,298.
Pour le fer °/°° : dans le sang, 0,298 à la troisième
saignée ; six jours après : 0,330 ;
dans le foie six jours après : 0,99 ;
dans le muscle six jours après : 0,041.

b) Les lapins n^{os} 3, 4, 5, 6 qui ne recevaient l'eau de la source Dominique qu'en ingestion nous ont donné :

Pour le N^o 3 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
4.867.000 globules rouges; six jours après :
6.500.000 globules rouges.

Pour le fer °/°° : dans le sang six jours après : 0,430;
dans le foie six jours après : 0,49.

Pour le N^o 4 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
3.900.000 globules rouges; au sixième jour :
5.332.000 globules rouges.

Pour le fer °/°° : dans le sang à la troisième saignée :
0,42; six jours après : 0,458;
dans le foie six jours après : 0,35;
dans le muscle six jours après : 0,069.

Pour le N^o 5 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
3.250.000 globules rouges; six jours après :
4.900.000 globules rouges.

Pour le fer °/°° : dans le sang à la troisième saignée :
0,385; six jours après : 0,385;
dans le foie six jours après : 0,335;
dans le muscle six jours après : 0,445.

Pour le N^o 6 :

Dans le sang : 7 heures après la troisième prise :
3.800.000 globules rouges; au sixième jour :
5.580.000 globules rouges.

Pour le fer °/° : dans le sang à la troisième saignée :

0,360; six jours après: 0,430;

dans le foie six jours après: 0,37;

dans le muscle six jours après: 0,106;

soit une moyenne pour ce deuxième lot de :

4.041.000 globules rouges *dans le sang* 7 heures

après la troisième prise; 5.842.000 globules rou-

ges *dans le sang* six jours après.

Pour le fer °/° : dans le sang à la troisième saignée :

0,336; six jours après: 0,412;

dans le foie six jours après: 0,54;

dans le muscle six jours après: 0,111.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Si l'on compare d'abord l'enrichissement en globules et en fer du sang chez les animaux non traités, on obtient les résultats suivants :

globules rouges :

traités: gain de 1.801.000, soit 24,27 %;

témoins: gain de 1.086.000, soit 44,05 %;

différence: 20,23 %.

fer sanguin :

traités: gain de 0,046 °/°, soit 12,50 % du fer total;

témoins: gain de 0,021 °/°, soit 6,26 % du fer total;

différence: 6,24 %.

Ainsi l'eau ferrugineuse a favorisé la réparation globulaire en augmentant la production des globules rouges et du fer globulaire.

Par ailleurs, au niveau des tissus on ne peut comparer les actions qu'au sixième jour après que l'on a

sacrifié tous les animaux témoins ou traités. Le schéma des résultats est le suivant :

fer hépatique :

traités: 0,540 ‰;

témoins: 0,353 ‰, soit une augmentation de 53 %.

fer musculaire :

traités: 0,111 ‰;

témoins: 0,075 ‰, soit une augmentation de 48 %.

L'injection intrapéritonéale augmente considérablement le fer hépatique et n'a pas d'action autrement.

**2° Etude de l'action de l'eau chlorurée-sodique
carbo-gazeuse chaude de Salins-Moutiers.**

Nos expériences ont porté sur neuf lapins qui ont été nourris dans les mêmes conditions que les lapins de l'expérience précédente. Pendant douze jours de préparation, les lapins subissent deux ponctions cardiaques de 20 cc. chacune. Immédiatement après cette deuxième prise de sang les animaux sont répartis en deux lots dont un lot de cinq qui seront baignés dans l'eau chaude de Salins. Le bain est prolongé dès le premier jour: une demi-heure d'abord, puis une heure et quart. On peut compter en moyenne douze heures de bain en tout.

La première numération globulaire est faite deux jours après la deuxième prise de sang pour les animaux traités et un jour pour les animaux témoins. Puis les saignées sont renouvelées comme nous allons l'indiquer. Nos résultats ont été les suivants :

ANIMAUX TÉMOINS

Nombre de globules rouges :

un jour après la saignée de 40 cc.:

N° 1: 4.000.000 — N° 2: 3.780.000 — N° 3: 3.700.000
N° 4: 4.160.000.

dix jours après une saignée de 60 cc.:

N° 1: 4.760.000 — N° 2: 4.290.000 — N° 3: 4.160.000
N° 4: 5.200.000.

six jours après une saignée de 80 cc.:

N° 1: 5.720.000 — N° 2: 4.100.000 — N° 3: 4.230.000
N° 4: 5.140.000.

soit une moyenne de :

3.935.000 globules rouges pour la première saignée;
4.602.000 globules rouges pour la deuxième saignée;
4.820.000 globules rouges pour la troisième saignée.

Taux de fer °/°° :

dans le sang, six jours après une saignée de 40 cc.:

N° 1: 0,3675 — N° 2: 0,4200 — N° 3: 0,3850
N° 4: 0,3150.

dix jours après une saignée de 60 cc.:

N° 1: 0,2585 — N° 2: 0,2585 — N° 3: 0,4550
N° 4: 0,4180.

après une saignée de 80 cc.:

N° 1: 0,470 — N° 2: 0,385 — N° 3: 0,400
N° 4: 0,350.

soit une moyenne de :

0,372 °/°° pour la première saignée;
0,3777 °/°° pour la deuxième saignée;
0,401 °/°° pour la troisième saignée.

dans les muscles :

N° 1: 0,190 — N° 2: 0,056 — N° 3: 0,233 — N° 4: 0,129

dans les foies :

N° 1: 0,340 — N° 2: 0,645 — N° 3: 1,29 — N° 4: 0,418

soit une moyenne de :

0,152 ‰ dans les muscles;

0,678 ‰ dans les foies.

ANIMAUX TRAITÉS

Nombre de globules rouges :

après une saignée de 40 cc. et baignés depuis
deux jours déjà :

Lapin N° 5: 3.800.000 — N° 6: 4.200.000.

Deux jours après une saignée de 60 cc.:

N° 5: 5.440.000 — N° 6: 5.310.000 — N° 7: 5.340.000

N° 8: 5.160.000 — N° 9: 5.620.000.

six jours après une saignée de 80 cc.:

N° 5: 5.890.000 — N° 6: décédé — N° 7: 5.890.000

N° 8: 5.600.000 — N° 9: 6.740.000.

soit une moyenne de :

4.000.000 de globules rouges pour la première saignée;

5.374.000 de globules rouges pour la deuxième;

6.030.000 de globules rouges pour la troisième.

Taux de fer ‰ :

dans le sang, six jours après une saignée de 40 cc.

N° 5: 0,410 — N° 6: 0,437 — N° 7: 0,437 — N° 8: 0,326

Onze jours après une saignée de 60 cc.:

N° 5: 0,437 — N° 6: 0,501.

six jours après une saignée de 80 cc.:

N° 5: 0,465 — N° 6: décédé — N° 7: 0,420

N° 8: 0,420 — N° 9: 0,427.

soit une moyenne de :

0,403 ‰ pour la première saignée ;

0,469 ‰ pour la deuxième saignée ;

0,433 ‰ pour la troisième saignée.

dans les muscles :

N° 5: 0,033 — N° 6: décédé — N° 7: 0,045

N° 8: 0,137 — N° 9: 0,057.

dans les foies :

N° 5: 0,508 — N° 6: décédé — N° 7: 0,725

N° 8: 0,343 — N° 9: 0,554.

soit une moyenne de :

0,068 dans les muscles ;

0,530 dans les foies.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Si l'on compare d'abord l'enrichissement en globules et en fer dans le sang des animaux traités et des animaux non traités, on voit que :

les globules rouges subissent une augmentation :

lors de la saignée de 60 cc. :

animaux traités: 34,35 % ;

animaux non traités: 16,9 % ;

différence: 17,45 %.

lors de la saignée de 80 cc. :

animaux traités: 50,7 % ;

animaux non traités: 22,5 % ;

différence: 28,2 %.

le fer subit les changements suivants :

lors de la saignée de 60 cc. :

témoins: 0 — traités: + 14 %.

lors de la saignée de 80 cc. :

+ 14 % dans les deux cas.

Ainsi les phénomènes vaso-moteurs provoqués par le bain de Salins ont favorisé la réparation globulaire. Ils ont augmenté et surtout activé la production des globules rouges et du fer globulaire.

Par ailleurs, au niveau des tissus, on ne peut comparer les actions qu'au sixième jour après que l'on a sacrifié tous les animaux traités ou témoins. Les résultats précédents montrent un important abaissement du fer musculaire et du fer hépatique, dû sans doute aux nécessités de la réparation globulaire qui n'étant pas couvertes ici comme dans le cas précédent par un apport minéral, ont dû se réaliser aux dépens de la réserve tissulaire. (Les chiffres trouvés chez les témoins sont d'ailleurs élevés. Il s'agissait de lapins achetés sur place dans la montagne. Peut-être est-ce là la cause de cette élévation.)

Nous nous sommes efforcés de comparer l'action des eaux ferrugineuses administrées par la bouche et l'action des eaux chlorurées-sodiques, administrées en bains chez les animaux réalisant la réparation d'une anémie provoquée par des prélèvements sanguins répétés. Nous avons obtenu les résultats suivants :

1° Ces deux types d'eaux minérales augmentent le nombre de globules et la quantité de fer globulaire. L'action semble peut-être plus marquée et plus durable par l'eau chlorurée-sodique que par l'eau ferrugineuse.

2° Par contre, au niveau des tissus (foie et muscle), alors que l'eau ferrugineuse augmente la teneur en fer, l'eau chlorurée carbo-gazeuse la diminue; ces deux actions sont très marquées aussi bien dans un sens que dans l'autre.

Nous en concluons à la nécessité d'associer dans le traitement de l'anémie les deux thérapeutiques: apport ferrugineux et effet vaso-moteur.

Dans le cas de l'utilisation d'une eau chlorurée carbo-gazeuse, il sera bon d'associer aux bains une médication ferrugineuse.

Dans le cas de l'utilisation d'une eau ferrugineuse, il sera bon d'associer des bains agissant sur le système neuro-végétatif, bains carbo-gazeux par exemple.

CHAPITRE VI

INFLUENCE D'UN SÉJOUR PROLONGÉ A L'ALTITUDE SUR LES VARIATIONS DU TAUX DE FER HÉPATIQUE ET MUSCULAIRE.

Applications sanguines et pulmonaires.

MM. Piéry, Enselme et Peschiera ont étudié les variations subies par des animaux au cours d'un séjour prolongé à 3.600 mètres d'altitude.

Ils ont étudié successivement :

- 1° Les modifications sanguines ;
- 2° Les modifications histologiques ;
- 3° Les modifications du fer auxquelles nous joindrons nos résultats personnels.

1° Les modifications sanguines.

Partant de ce fait qu'une adaptation spéciale se réalise lentement chez les sujets exposés à un séjour très prolongé à l'altitude, ces auteurs constatent que ces modifications consistent surtout en une érythmie le plus souvent bien tolérée et compensatrice mais

pouvant prendre parfois une forme extrême, aboutissant à la mort.

Une première série d'expériences suivantes a été réalisée : des oies et des lapins ont été envoyés puis ont fait un séjour de six mois au laboratoire de la Station scientifique de la Jungfrauoch. Le séjour des animaux s'est prolongé de janvier à juillet 1938, date à laquelle furent réalisées nos mensurations. Des animaux témoins ont été préparés à Lyon. L'alimentation, dans les deux cas, a été aussi semblable que possible, avec une faible proportion de légumes verts. Le laboratoire de la Jungfrau est à une altitude de 3.457 mètres, celui de Lyon à une altitude d'environ 270 mètres. Les conditions d'éclairage ont été les mêmes dans les deux cas ; seules ont varié d'une façon appréciable les conditions atmosphériques.

Les dosages des gaz du sang ont été réalisés au moyen de l'appareil de Haldane ; l'étude de la respiration des globules au moyen de l'appareil de Warburg.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

a) *Chez les lapins :*

1° Nous avons pratiqué une numération globulaire qui nous a donné :

Lapin n° 1: 8.366.000 ; lapin n° 2: 6.440.000 ; lapin n° 3: 6.950.000 ; lapin n° 4: 6.483.000, lapin n° 5: 6.650.000. — Moyenne: 6.978.000.

La moyenne des globules chez le lapin est, d'après Jolly, de 4.300.000.

On voit que nous avons observé une augmentation très importante du nombre des globules.

2° L'étude de la capacité oxygénée du sang nous a donné % :

Lapin n° 1: 18,47; lapin n° 2: 15,96; lapin n° 3: 20,93; lapin n° 4: 15,84; lapin n° 5: 24,40. — Moyenne: 19,10.

Chez les lapins normaux étudiés à Lyon, nous avons trouvé :

13,95 13,56 12,47 9,055 12,39 12,79 12,95
ce qui donne une moyenne de 12,09.

On voit qu'il y a une augmentation très nette de la capacité oxygénée du sang.

3° L'étude de la saturation oxygénée du sang nous a donné % :

Lapin n° 1: 84; lapin n° 3: 62; lapin n° 5: 80. — Moyenne : 91,46.

On voit qu'il y a un abaissement marqué de la saturation.

4° L'étude du CO² total du sang a fourni % :

Lapin n° 1: 21; lapin n° 2: 38; lapin n° 3: 30; lapin n° 4: 28; lapin n° 5: 31. — Moyenne: 29,6.

On voit qu'il y a un abaissement net du CO² du sang.

Chez les oies, au moyen de l'appareil de Warburg, nous avons recherché l'intensité respiratoire des globules rouges nucléés du sang. Nous avons trouvé une différence nette avant et après le séjour.

Avant le séjour

Oie n° 1: 121; oie n° 2: 137; oie n° 3: 194; oie n° 4: 226; oie n° 5: 121. — Moyenne: 159.

Après le séjour :

Oie n° 1 : 80 ; oie n° 2 : 100 ; oie n° 3 : 235 ; oie n° 4 : 297 ; oie n° 5 : 145. — Moyenne : 170.

Au total, on a une légère augmentation de l'intensité respiratoire. Les globules jeunes ont toujours donné des intensités respiratoires plus élevées dans expériences antérieures ; les auteurs pensent que la modification qu'ils ont observée trahit simplement la présence de globules plus jeunes dans le sang de l'oie.

En résumé, nous voyons d'une part, l'abaissement du CO² sanguin et de la saturation oxygénée du sang artériel, modification connue, due à l'abaissement de la tension partielle des gaz de l'air ; d'autre part, une augmentation du nombre des globules de la respiration, des globules nucléés, de la capacité oxygénée du sang, toutes réactions, dont un certain nombre déjà classiques, contre l'anorexie.

2° Les modifications pulmonaires.

Les mêmes auteurs, avec la collaboration de Joseph-F. Martin, ont pratiqué les examens suivants, dans le but d'observer les effets produits par ce séjour à l'altitude sur le poumon et le cœur des mêmes animaux, après les avoir sacrifiés par un choc sur la région bulbaire :

a) l'examen histologique portant sur le poumon et le cœur prélevés au laboratoire de la Jungfrau ;

b) des dosages de fer portant sur une portion de la poudre obtenue par broyage de ces organes préalablement desséchés. Les poudres ayant été homogéné-

sées par agitation, ils ont pensé que l'excès de fer qu'ils pourraient observer dans certains cas devrait être rapporté à des hémorragies survenues dans l'ensemble du poumon, ainsi qu'ils espéraient que les dosages qui portent sur l'ensemble de l'organe permettraient d'étendre à tout l'organe les données histologiques qui, forcément, ne permettent d'étudier qu'une région bien localisée du même organe.

Nos dosages ont été réalisés après minéralisation par la méthode de Fleury. Les animaux en expérience sont les mêmes que dans la partie précédente du chapitre, et les numéros indiqués pour chacun permettent de rapprocher les différents résultats.

Les résultats sont les suivants :

1° Oies.

Oie n° 1: cœur normal, poumon congestif, fer 1,3 °/°°;

Oie n° 2: cœur normal, poumon congestif, fer 1,21 °/°°;

Oie n° 3: cœur normal, poumon semé de zones congestives, îlots de globules rouges dans le parenchyme, raptus hémorragique, fer 1,2 °/°°°;

Oie n° 4, cœur et poumons normaux, fer 0,89 °/°°;

Oie n° 5: cœur et poumons congestifs, fer 1,14 °/°°;

Oie n° 6: cœur normal, poumons congestifs, fer 1 °/°°.

Des témoins nous ont donné, en fer, les chiffres suivants :

0,892 0,900 0,800 °/°°.

Ces chiffres montrent donc que, chez l'oie, le fer

total augmente lorsque le poumon est congestionné, dans cinq sur six.

2° *Lapins* :

Lapin n° 1. — Cœur : dans deux territoires voisins correspondant sans doute à des piliers, zones de sclérose diffuse dans laquelle sont emprisonnés quelques trousseaux musculaires; poumon : alvéolite hémorragique parcellaire sans distension évidente des capillaires interalvéolaires. Pas de topographie caractéristique. Pas de cellules inflammatoires, pas de fibrine dans les alvéoles.

On retrouve quelques amas de globules rouges dans la lumière de certaines bronches. Fer : 0,46 °/°.

Lapin n° 2. — La plupart des capillaires sont gorgés de globules rouges. Pas de lésions de la fibre ni du tissu conjonctif de soutien; poumon : beaucoup d'alvéoles contenant des globules rouges et certains d'entre eux en plus des cellules alvéolaires en voie de desquamation. Pas de fibrine ni exsudats inflammatoires intra-alvéolaires. Fer : 0,332 °/°.

Lapin n° 3. — Cœur : les capillaires sont gorgés de sang. Rien ailleurs. Poumon : importante vaso-dilatation des capillaires interalvéolaires sans lésions d'alvéolite. Fer : 0,34 °/°.

Lapin n° 4. — Cœur : légère congestion; poumon : état congestif intense au niveau des cloisons interalvéolaires dans certains territoires, alors que d'autres sont normaux.

On constate également dans quelques alvéoles et

dans la lumière de certaines bronches, des amas de globules rouges. Fer: 0,500 °/°.

Lapin n° 5. — Cœur normal; poumon fortement congestif (comme lapin n° 4), lésions superposables. Fer: 0,470 °/°.

De l'examen de ces résultats, il semble que l'on puisse conclure :

1° Les cœurs d'oies ne présentent pas de lésions. Les cœurs de lapins présentent des lésions inconstantes, tantôt de congestion légère, tantôt de sclérose diffuse.

2° Les poumons sont tous congestifs, sauf un; les doses de fer qu'ils contiennent sont d'autant plus élevées que les examens histologiques montrent une intensité plus grande de la congestion; celle-ci s'étend donc par conséquent à tout le poumon.

3° Si l'on rapproche ces résultats des chiffres trouvés, on voit que là où le fer est le plus élevé, le plus marqué, la saturation est aussi la plus basse (lapin 4,62 %).

Les lésions pulmonaires sont donc particulièrement marquées. Provoquées par l'altitude, elles ne tardent pas à aggraver les effets de cette altitude et à diminuer encore la saturation sanguine, contribuant par là à augmenter l'anoxémie puis l'anoxie.

3° Les modifications hépatiques et musculaires.

Dans le but d'observer quelques-uns des effets du séjour à la Jungfrau sur le foie et le muscle de ces

animaux, nous avons dosé personnellement, sous la direction des auteurs précédents, le fer total de ces organes. Après les avoir séchés, ceux-ci ont été pulvérisés, la poudre obtenue fut homogénéisée et, sur une partie aliquote, un dosage de fer fut pratiqué par la méthode de Fleury, après minéralisation.

Par ailleurs l'examen histologique de prélèvements réalisés sur les foies de ces animaux et pratiqués par M. Joseph Martin n'a montré aucune anomalie.

Les résultats chimiques obtenus sont les suivants :

1° *Dans le foie :*

a) Le fer du foie des oies en expérience est pour 1000 :

1,15, 0,83, 2,1, 1,25, 1,93, 1,26. Moyenne: 1,42.

b) Le fer du foie des oies témoins est pour 1000 :

0,804, 1,46, 1,96, 1,94. Moyenne : 1,54.

On voit que le fer du foie des oies en expérience est légèrement abaissé.

c) Le fer du foie des lapins en expérience est pour 1000 :

0,520, 0,506, 0,681, 0,556. Moyenne: 0,566.

d) Le fer du foie des lapins témoins est pour 1000 :

0,354, 0,565, 0,400, 0,190, 0,490. Moyenne: 0,399.

On voit que le fer du foie des lapins en expérience est très nettement augmenté.

2° *Dans les muscles :*

a) Le fer du muscle des oies en expérience est pour 1000 :

0,099, 0,131, 0,123, 0,091, 0,074, 0,139. Moyenne: 0,110.

b) Le fer du muscle des oies témoins est pour 1000 :

0,189, 0,159, 0,142, 0,231. Moyenne : 0,181.

On voit que le fer du muscle des oies en expérience est diminué.

c) Le fer du muscle des lapins en expérience est pour 1000 :

0,037, 0,021, 0,059, 0,025, 0,029. Moyenne : 0,034.

d) Le fer du muscle des lapins témoins est pour 1000 :

0,040, 0,042, 0,035, 0,037, 0,040. Moyenne : 0,037.

On voit que pratiquement le fer du muscle est inchangé.

Les réactions tissulaires qui ressortent de la lecture de ces chiffres semblent donc être différentes, suivant qu'il s'agit des oies ou des lapins :

1° *Chez les oies*, on observe un abaissement très net du fer musculaire et un abaissement léger du fer hépatique. Dès l'arrivée à l'altitude, le système hématopoiétique des animaux augmente ses exigences en fer pour réaliser une quantité plus grande d'hémoglobine. Les abaissements tissulaires constatés en sont probablement la conséquence.

2° *Chez les lapins*, on note une égalité du fer musculaire et une augmentation du fer hépatique. Nous supposons qu'il s'agit là d'une réaction secondaire des tissus qui, après un séjour prolongé, rehausse leur teneur en fer et dépasse même les chiffres normaux. L'évolution de la compensation se ferait plus rapidement chez le mammifère que chez l'oiseau.

On sait que le fer tissulaire n'est pas seulement une réserve établie pour fournir le fer de l'hémoglobine, mais qu'il est en outre un agent d'activation de l'oxygène, partant sa diminution peut être un facteur d'anoxie; son augmentation, au contraire, peut aider à l'éviter. On observerait donc au niveau du foie du lapin un mécanisme de défense lentement établi. De nouvelles études portant sur des animaux vivant à l'altitude depuis plusieurs années, études actuellement en cours, infirmeront ou confirmeront cette hypothèse.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les modifications du glycogène, du fer organique, du fer anorganique dans le muscle et dans le foie, sous l'influence de divers animaux, sous l'influence de différents facteurs.

Nous avons noté que :

1° Sous l'administration de l'acide ascorbique, le glycogène du foie est augmenté, ainsi que le glycogène musculaire.

Le fer organique du foie est abaissé alors que le fer anorganique est augmenté. Le fer anorganique et organique du muscle sont diminués. Nous avons interprété ces faits comme traduisant une action réductrice de l'acide ascorbique sur les tissus hépatique et musculaire.

2° Les extraits thyroïdiens provoquent une augmentation du glycogène dans le foie et dans le muscle. Nous avons interprété ce fait comme l'expression de la mauvaise utilisation des glucides chez les animaux hyperthyroïdiens.

Le fer anorganique est augmenté dans le muscle et dans le foie, alors que le fer organique, légèrement

augmenté dans le foie, est diminué dans le muscle. Nous avons interprété les modifications musculaires en fonction de la lyse protéique provoquée par l'amaigrissement consécutif à l'administration de grosses doses d'extraits thyroïdiens.

3° Nous avons étudié les actions des eaux ferrugineuses sur le fer hépatique et le fer musculaire. Nous avons montré que la thérapeutique hydrominérale provoque une accumulation de fer dans le muscle et dans le foie. Le fer organique étant aussi augmenté, nous avons pensé qu'il s'agissait de la synthèse d'une forme active sur les oxydations.

Chez les animaux ayant fait un séjour de six mois à 3.600 mètres d'altitude, nous avons noté les modifications suivantes du fer musculaire et hépatique.

Chez des oies, nous avons observé un abaissement très net du fer musculaire et du fer hépatique. Chez les lapins, nous avons noté également une égalité du fer musculaire et une augmentation du fer hépatique.

Nous avons émis une hypothèse pour expliquer ces faits d'apparence contradictoire.

Vu :

Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
CORDIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 juillet 1939.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- BELL (D. J.) and KOSTERLITZ (H.). — Liver Glycogen : II. Acyl derivatives and « regenerated glycogen ». *Biochem. J.*, 24 février 1935, p. 2027 à 2030.
- BELL (D. J.) and YOUNG (F. B.). — Observations on the chemistry of liver glycogen. *Biochem. J.*, 1934-28-882.
- BIERRY (H.), GOUZON (B.) et MAGNAN (C.). — Glycogène du foie. Glycogène libre et protido-glycogène. *Bull. Soc. Biol.*, 1936, 123, 762 à 764.
- BIERRY (H.) et M^{me} GRUZEWSKA (Z.). — Nouvelle méthode de dosage du glycogène dans le foie. *C. R. Acad. Sc.*, 1912, 155, 1559 à 1561.
- Dosage du glycogène dans les muscles, d'après la méthode de Pflüger. *C. R. Acad. Sc.*, 1913, 156, 1491 à 1494.
- BLANCHARD (L.), PENAU (H.) et SIMONNET (H.). — Le problème des glandes à sécrétion interne. *La Thyroïde*, un vol. de 400 p. *Les Presses universitaires*, Paris, 1931.
- CARRUTHERS (A.) and LEE (W. Y.). — The hydrolysis of glycogen by glycerol extrait of muscle. *Biochem. J.*, 1935, 108, 525 à 545.
- CORI (C. F.), CORI (G. T.), HEGNANER (A. H.). — Resynthesis of muscle glycogen from hexosemonophosphate. *J. Biol. Chem.*, 1937, 120, 193 à 202.
- DENEL (J.), BUTTS (J.), HALLMANN (L. F.), MURRAY S.), BLUNDEN (H.). — Studies on Ketosis. Diurnal changes in liver glycogen. *J. Biol. Chem.*, 1938, 123, 257 à 265.

- ECKSTEIN (H. C.). — Glycogen formation in the rat after oral administration of propionie, butyrie, valerie and caproie acids. *J. Biol. Chem.*, 1933, 102, 591 à 594.
- ENSELME (M. et M^{me} J.). — Sécrétions et métabolismes : 1° Des états basedowiens. Etude du métabolisme chimique des états hyperthyroïdiens. — 2° Des Etats basedowiens. Etude statistique portant sur 300 observations de maladie de basedow. *Journal de Médecine de Lyon* : 1° Juin 1936, t. I, 403 à 410; 2° Octobre 1936, t. II, 653 à 656.
- MAC FARLANE (W. D.). — CCVII : Some observations on the reduction of iron by tissue extracts and by ascorbic acid, with a note on the stabilization of ascorbic acid solutions. *Biochem J.*, 1936, 30, 1472 à 1478.
- FERNANDEZ (R.), FOGLIA (V. G.), LELOIR (L. F.), NOVELLI (A.). — Cortico-surrénale et formation de glycogène musculaire aux dépens du glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 334 à 337.
- FISCHER (R. E.), RUSSELL (J. A.), CORI (C. F.). — Glycogen disappearance and carbohydrate oxidation in hypophysectomized rats. *J. Biol. Chem.*, 1936, 115, 627 à 634.
- GENDRE (H.). — Le problème histochimique et histophysiologique du glycogène musculaire. *Thèse Médecine, Lyon*, 1938.
- GLOCK (G. E.). — An investigation of the rates of digestion of starches and glycogen and the bearing on the chemical constitution. II. Liver amylase. *Biochem. J.*, 1936, 30, 2313 à 2318.
- An investigation of the rates of digestion of starches and glycogen and the bearing on the chemical constitution. I. Action of amylases on starches and glycogen. *Biochem. J.*, 1936, 30, 1387 à 1396.
- HASSID (W. Z.) and CHAIKOFF (I. L.). — The molecular structure of liver glycogen of the dog. *J. Biol. Chem.*, 1938, 123, 755 à 759.
- HÉDON (L.) et LOUBATIÈRES (A.). — Dosage du glycogène dans de petits fragments de foie excisés au bistouri électrique. Degré de précision de la technique. Répartition du glyco-

gène dans le foie de chien. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1938, xx-910.

- Du glycogène peut-il s'accumuler dans le foie d'un chien totalement dépancréaté sous l'influence d'une insuline dépourvue d'action vagotonisante? *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 119, 358 à 360.

HERMANN (V. S.). — Über die Wirkung des Follikelhormons, des Vitamin C und deren gleichzeitiger Verarbeiung auf den Glycogengehalt der Leber bei Meerschweinchen. *Z. Physiol. Chem.*, 1938, 251, 78 à 84.

HÉRY (M.). — Le fer en hydrologie. Les méthodes d'exploration biochimique de l'action des eaux ferrugineuses. Etude critique. *Thèse Pharmacie*, Lyon, 1938.

HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.), DAMBROSI (R. G.). — Glycogène et hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 542 à 544.

HUGOUNENQ (L.). — Précis de Chimie physiologique et pathologique. Un vol., 611 p. *Collection Testut*, Paris, 1912.

JURAIN (H.). — Recherches expérimentales sur les globules rouges nucléés. Influence de l'adrénaline, de l'acétylcholine, de la thyroxine, de l'iode et des sérums humains normaux et pathologiques. *Thèse Pharmacie*, Lyon, 1939.

LAMBLING (E.). — Précis de Biochimie. Un vol., 600 p. *Collection de Précis médicaux*, Paris, 1911.

MOSCHINI (A.). — Le glycogène du foie et du muscle chez la grenouille après injection sous-cutanée de différents sucres. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 119 à 121.

OSTERN (P.), GUTHKE (J. A.), TERSZAKOWEE (J.). — Les transformations initiales de la glycogénolyse. La fonction de l'ester hexosemonophosphorique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1133 à 1136.

PETEL (M^{lle} S.). — Contribution à l'étude de la respiration des hématies (Technique de Warburg). Application à l'hydrologie. *Thèse Pharmacie*, Lyon, 1937.

- PIÉRY (M.), ENSEME (J.), PESCHIERA (C.), DONJON (P.). — Etude expérimentale de l'influence biologique d'un séjour prolongé à l'altitude. III : Modifications hépatiques et musculaires. *C. R. Acad. Sc.*, 1939, 208, 1442 à 1447.
- PIÉRY (M.), ENSEME (J.), ENSELME (M^{mo} J.), PESCHIERA (C.). — Etude expérimentale de l'influence biologique d'un séjour prolongé à l'altitude. I : Les modifications sanguines. *C. R. Acad. Sc.*, 1939, 208, 1254 à 1256.
- PIÉRY (M.), MARTIN (J. F.), ENSELME (J.), PESCHIERA (C.). — Etude expérimentale de l'influence biologique d'un séjour prolongé à l'altitude. II : Les modifications pulmonaires. *C. R. Acad. Sc.*, 1939, 208, 1367 et 1368.
- RICHET (Ch.). — Dictionnaire de Physiologie : le Glycogène. 1907, VII-G., 228 à 499.
- STÖHR (R.). — Verhalten des Leber und Muskelglykogen bei hun-
gerten Ratten nach Belastung mit glucoplastischen Amino-
säuren. *Biochem. Z.*, 1938, 299, 242 à 248.
- TRINTIGNAC (P.). — La réaction de l'ossification à diverses influen-
ces expérimentales. (Eaux minérales, acide ascorbique, trans-
plants, régime carné.) *Thèse Pharmacie*, Lyon, 1939.
- WILLSTATER (R.) und ROHDEWALD (M.). — Über den Zustand des
Glykogens in der Leber im Muskel und in Leukocyten.
Z. Physiol. Chem., 1934, 225, 103 à 124.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9

CHAPITRE PREMIER

Le glycogène du muscle et du foie.

A) Généralités sur le glycogène	11
Propriétés physiques et chimiques. Constitution.....	17
Les dosages du glycogène. Historique. Notions modernes	19
B) Le glycogène du foie	32
I. — Constitution spéciale du glycogène hépatique..	33
II. — Teneur en glycogène hépatique dans différentes variétés d'animaux normaux. Animaux témoins....	39
III. — Répartition histologique du glycogène hépatique. Notions élémentaires	43
IV. — Le cycle du glycogène hépatique	47
V. — Influence des glandes endocrines sur le glycogène hépatique	52
C) Le glycogène du muscle	57
I. — Du glycogène musculaire	58
II. — La phosphorylation du glycogène musculaire..	61
III. — La resynthèse du glycogène	62
IV. — Les influences hormonales	64
V. — Action du pancréas	65

CHAPITRE II

Le fer du muscle et du foie.

Etude des animaux témoins	67
Lapins témoins	68

CHAPITRE III

<i>Action de l'acide ascorbique sur le glycogène et le fer du muscle et du foie. Résultats personnels</i>	70
I. — Etude du glycogène	71
II. — Etude du fer	72
III. — Interprétation des résultats	73

CHAPITRE IV

<i>Rôle de l'extrait thyroïdien total sur le glycogène et le fer dans le foie et dans le muscle</i>	76
I. — Etude du glycogène	77
II. — Etude du fer	77
III. — Interprétation des résultats	79

CHAPITRE V

<i>Etude comparée de l'influence de certaines eaux minérales sur le fer hématique, musculaire et hépatique.</i>	
Applications aux anémies par spoliation sanguine..	81
I. — Etude de l'action de l'eau ferrugineuse de la source Dominique de Vals-les-Bains	83
II. — Etude de l'action de l'eau chlorurée-sodique carbo-gazeuse chaude de Salins-Moutiers	89
Interprétation des résultats	92

CHAPITRE VI

<i>Influence d'un séjour prolongé à l'altitude sur les variations du taux de fer hépatique et musculaire.</i>	
Applications sanguines et pulmonaires	95
I. — Modifications sanguines	95
II. — Modifications pulmonaires	98
III. — Modifications hépatiques et musculaires.....	101
CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE.	107

